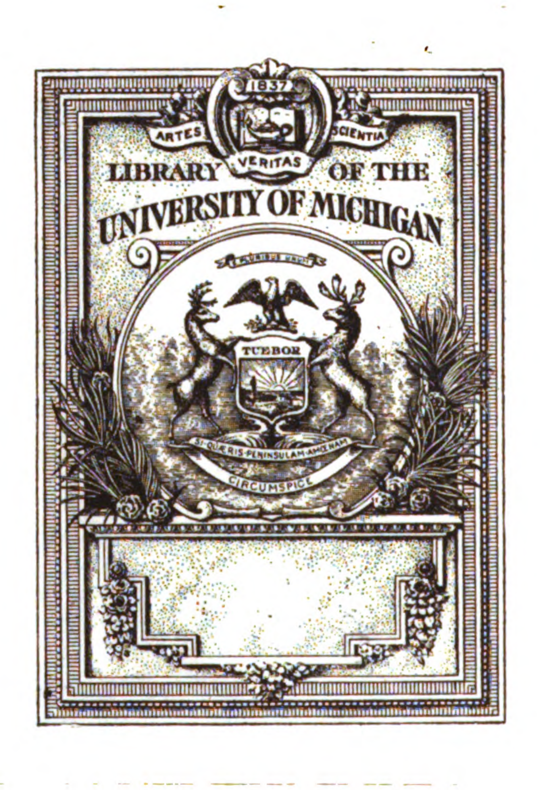





1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
TUEBOR
SI QUÆRIS PENINSULAM AMŒNAM
CIRCUMSPICE


Digitized by Google




Digitized by Google


Original from
UNIVERSITY OF MICHIGAN

Begründet von H. Auspitz und F. J. Pick.

Archiv
für
Dermatologie und Syphilis.

Unter Mitwirkung von

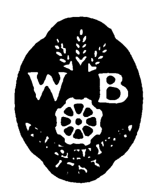
ALMKVIST (Stockholm), AMICIS (Neapel), BETTMANN (Heidelberg), BLASCHKO (Berlin), BLOCH (Basel), BOECK (Christiania), BRUCK (Altona), BRUHNS (Berlin), BUSCHKE (Berlin), CEDERCREUTZ (Helsingfors), CRONQUIST (Malmö), DOHI (Tokio), EHLERS (Kopenhagen), EHRMANN (Wien), FABRY (Dortmund), FRIEBOES (Rostock), GALEWSKY (Dresden), GIOVANNINI (Turin), GROSZ (Wien), GROUVEN (Halle), HAMMER (Stuttgart), HARTTUNG (Breslau), HAUCK (Erlangen), HAVAS (Budapest), HELLER (Berlin), HEUCK (München), HOCHSINGER (Wien), JANOVSKY (Prag), JESIONEK (Gießen), JOSEPH (Berlin), JULIUSBERG (Posen), KLOTZ (New-York), KOPYTOWSKI (Warschau), KRZYSZTALOWICZ (Krakau), KYRLE (Wien), LEDERMANN (Berlin), LEWANDOWSKY (Basel), LINSER (Tübingen), LUKASIEWICZ (Lemberg), MAJOCCHI (Bologna), MATZENAUER (Graz), MAZZA (Modena), MEIROWSKY (Köln), MERK (Innsbruck), du MESNIL (Altona), NOBL (Wien), OPPENHEIM (Wien), v. PETERSEN (Petersburg), PHILIPPSON (Palermo), PINKUS (Berlin), POSPELOW (Moskau), PROKSCH (Wien), RIECKE (Leipzig), RILLE (Leipzig), ROSENTHAL (Berlin), SCHÄFFER (Breslau), H. E. SCHMIDT (Berlin), SCHOLTZ (Königsberg), SCHUMACHER II. (Aachen), SCHÜTZ (Frankfurt a. M.), SEIFERT (Würzburg), SPIETHOFF (Jena), STERN (Düsseldorf), TÖRÖK (Budapest), TOMASCZEWSKI (Berlin), TOUTON (Wiesbaden), ULLMANN (Wien), VIGNOLO-LUTATI (Turin), VÖRNER (Leipzig), VOLLMER (Kreuznach), WAELSCH (Prag), v. WATRASZEWSKI (Warschau), WECHSELMANN (Berlin), WINTERNITZ (Prag), v. ZEISSL (Wien), ZINSSER (Köln), v. ZUMBUSCH (München).

und in Gemeinschaft mit

Arndt, Straßburg; Arning, Hamburg; Doutrelepont, Bonn; Finger, Wien; Herxheimer, Frankfurt a. M.; Klingmüller, Kiel; Kreibich, Prag; Lesser, Berlin; Riehl, Wien; Veiel, Cannstatt; Zieler, Würzburg

herausgegeben von

J. Jadassohn, Breslau und W. Pick, Wien.



Hundertvierundzwanzigster Band.

Mit zweiundsechzig Tafeln.

Wien und Leipzig.
Wilhelm Braumüller.
k. k. Universitäts-Verlagsbuchhandlung (Gesellschaft m. b. H.).
1917.



A. Haase, k. u. k. Hofbuchdrucker, Prag.



Begründet von H. Auspitz und F. J. Pick.

Originale.

Archiv
für
Dermatologie und Syphilis.

Unter Mitwirkung von

und in Gemeinschaft mit

herausgegeben von

J. Jadassohn, Breslau und W. Pick, Wien.



CXXIV. BAND, 1. HEFT.
Mit fünf Tafeln.

Wien und Leipzig.
Wilhelm Braumüller,
k. k. Universitäts-Verlagsbuchhandlung (G. m. b. H.).
1917.

April 1917.

Inhalt.

Seite

Vom Archiv für Dermatologie und Syphilis erscheinen jährlich 2—3 Bände zum Preise von je M. 40.— = K 48.—. Der Originalteil erscheint in zwangloser Folge, der Referatenteil allmonatlich in Heften von wechselndem Umfang. 72 Bogen bilden einen Band. Kostspielige Tafeln werden einem Bogen gleich berechnet.

In allen Redaktionsangelegenheiten wolle man sich an Prof. Dr. J. Jadassohn (Breslau XVI, Maxstrasse 1) oder Privatdozent Dr. Walther Pick (Wien I., Plankengasse 6) wenden.

Die im Archiv erscheinenden Tafeln werden auch in losen Exemplaren für Projektionszwecke zum Preise von 10—20 Pf. pro Tafel im Abonnement abgegeben. Bestellungen durch die Verlagshandlung Wilhelm Braumüller, Wien VIII., Wickenburggasse 13.

Inhalt.

Seite



Seite



An unsere Leser!

Die Namen Auspitz, F. J. Pick und A. Neisser bedeuten ein Programm. In dem Augenblick, in dem wir die gemeinschaftliche Arbeit der Redaktion übernehmen, fühlen wir die ganze Schwere der Verpflichtungen, die uns dieses Programm auferlegt. Die Zeitumstände sind — das kann sich Niemand verhehlen — für ein Organ wie das unsrige besonders schwierig. Aber wir haben auf Grund der bisherigen Erfahrungen während des Krieges die feste Zuversicht, daß es gelingen wird, dem Archiv auch in dieser Periode seinen ehrenvollen Platz in der dermatologischen Literatur zu sichern. Dazu bedürfen wir der Hilfe der bisherigen Mitarbeiter und Freunde, zu der wir volles Vertrauen haben; denn sie fühlen gewiß alle mit uns die Pflicht, unserer dahingeschiedenen verehrten Vorgänger Arbeit an diesem jetzt schon monumentalen Werk würdig fortzusetzen.

J. Jadassohn.
W. Pick.

A. HAASE, PRAG.



Ein Beitrag zur Frage des Lichen ruber acuminatus.[1]

Von Hofrat Prof. **E. Finger** (Wien).

(Hiezu Taf. I.)

Frau M. E., 55 Jahre alt, wurde am 22. September 1913 auf Zimmer Nr. 76 der von mir geleiteten Klinik aufgenommen.

Patientin gibt an, bisher stets gesund gewesen zu sein. Vor drei Wochen trat der gegenwärtig bestehende Ausschlag auf, befiel zunächst das Gesicht und breitete sich rasch über den ganzen Körper aus, ohne besondere subjektive Symptome zu veranlassen.

Status praesens: Frau von kleiner Statur, grazilem Knochenbau reichlichen panniculus adiposus. Das Kopfhaar ist, besonders an den Schläfen und am Scheitel, auffallend gelichtet, die ganze Kopfhaut ist diffus mäßig entzündlich gerötet und mit reichlichen, trockenen kleienförmigen Schuppen gedeckt; dieselbe diffuse mäßige Rötung mit zum Teil kleienförmiger Schuppung zeigt sich auch am ganzen Gesicht, läßt nur die Augenlider frei und setzt sich über die gleichfalls analog veränderte Haut der Ohren bis in die behaarte Kopfhaut fort, während die Nase, insbesondere Nasenspitze und Nasenflügel von einem dicken Panzer trockener, gelblich-weißer Schuppen gedeckt wird. Ähnliche Auflagerungen zeigt auch das Kinn. Die Augenbrauen und Wimpern sind vollständig ausgefallen.

Am Stamme und den Extremitäten findet sich ein recht vielgestaltiges Bild, das aus dem Vorhandensein zahlreicher kleiner Knötchen von der noch zu besprechenden Beschaffenheit, kleinerer und größerer, rundlicher Scheiben, endlich größerer Flächen dunkel geröteter, leicht infiltrierter Haut resultiert. Dabei finden sich die einzelnen Knötchen hauptsächlich am Halse, Nacken, der oberen Brustapertur, sie finden sich mit größeren und kleineren Scheibchen wechselnd am Stamme, während die diffuse Erythrodermie die Streckfläche der oberen und unteren Extremitäten, Ellenbogen, Kniegelenksbeuge, Achselhöhle, die Haut unter den Brüsten, die Bindlinie der Kleider und das Genitale einnimmt, auch an beiden Hand- und Fußrücken sich vorfindet. Die Haare am Genitale fehlen

[1]) War für die Festschrift Wolff bestimmt und im Frühjahr 1914 fertiggestellt.



fast vollständig. Aber auch an den erwähnten Hautstellen, soweit sie von den Herden der diffuseren Erythrodermie frei sind, finden sich zahlreiche der erwähnten Knötchen, disseminiert, in kleinen Gruppen, stellenweise in strichförmiger Anordnung, sowie die erwähnten größeren und kleineren Scheibchen.

Die Haut der Handteller und Fußsohlen zeigt eine hornige Beschaffenheit, sie ist stark schwielig verdickt, gelblich-braun verfärbt, von tiefen Furchen und einigen leicht blutenden Rhagaden durchsetzt.

Mundschleimhaut und Nägel sind frei.

Die zahlreichen Knötchen, die Primäreffloreszenz, stellen sich als stecknadelkopfgroße, dunkel entzündlich rote spitze Knötchen dar, die an ihrer Spitze ein mörtelartig weißes derbes, aber zuweilen bröckliges festsitzendes Hornkegelchen tragen, nach dessen Aushebung an der Spitze des Knötchens eine seichte, nicht blutende Delle zurückbleibt. Dort, wo die Knötchen, wie am Nacken zu vielen dicht beisammen stehen, aber als disseminierte Aussaat überall noch ganz dünne Brücken gesunder Haut sie trennt, erhält man beim Überfahren der Hand mit dem Finger die bekannte Empfindung, als ob man über ein Reibeisen streichen würde. Die Knötchen finden sich, wie erwähnt, zum Teil disseminiert, zum Teil in kleinen Gruppen nahe an einander, zum Teil besonders an der Haut der Innenfläche der Oberschenkel in Linien angeordnet, die der Spaltrichtung der Haut entsprechen.

Die Knötchen zeigen keine wesentliche Größendifferenzen, die einzelnen Knötchen variieren von der Größe einer Stecknadelspitze bis zu der eines großen Stecknadelkopfes, größere vereinzelte Knötchen sind nicht nachzuweisen. Dort, wo wie in der Bindelinie der Kleider und am Kreuz die Knötchen abgescheuert, deren Hornkegelchen abgerieben sind, haben dieselben durch ihren Glanz bei seitlicher Beleuchtung etwas Ähnlichkeit mit den Knötchen des Lichen planus, es fehlt aber der polygonale Kontur.

Die Knötchen treten, wie erwähnt, zu Gruppen zusammen und von diesen zu den erwähnten Scheibchen gibt es alle Übergänge. Zunächst Knötchengruppen von drei, fünf und mehr Knötchen, deren basales Infiltrat sich bereits berührt, deren konische Hügelchen mit dem Hornkegelchen aber noch erhalten sind. Auf diese Weise entstanden finden sich Scheibchen bis zu 10—20 Hellergröße von rundlichem Kontur, der aber deutlich eine zackige, gebrochene Linie bildet, deren Zusammensetzung aus zahlreichen Einzelknötchen deutlich kenntlich ist. Ist das Scheibchen etwas größer, dann wird es gleichmäßiger, die Knötchen scheinen einzusinken, nicht nur deren Infiltrate, sondern auch deren Schuppen scheinen zu konfluieren, es entstehen Scheibchen dunkel geröteter, leicht infiltrierter Haut, die von zarten lamellösen oder kleienförmigen Schüppchen gedeckt sind, eine feinchagrinierte Oberfläche zeigen. Aber alle diese Scheibchen haben nie einen „gradlinig runden", sondern stets einen „zackig runden" Kontur, an deren Peripherie finden sich isolierte, oder mit dem Scheibchen eben zusammentretende Knötchen



mit noch selbständigem Hornkegelchen, nirgends findet sich auch nur die geringste Andeutung, daß das Scheibchen durch exzentrisches Wachstum eines einzelnen Knötchens entstanden wäre.

Durch Apposition immer neuer Knötchen und so exzentrische Vergrößerung der Scheibe, Konfluenz benachbarter Scheiben endlich entsteht jene ausgebreitete Erythrodermie, deren wir bereits erwähnten. Und auch diese zeigt dieselbe Differenz zwischen den zentralen und peripheren Partien. Im Zentrum mäßige Infiltration, dunkle Rötung der Haut, in der Peripherie die Auflösung in die disseminierten typischen Knötchen. Die gerötete Haut hat überall ein ziemlich deutlich chagriniertes Aussehen. Die Schuppung verhält sich an verschiedenen Stellen nicht unwesentlich verschieden. An den Kniescheiben und Ellenbogen finden sich mächtige gelblichweiße Schuppenauflagerungen, trocken, festgefügt und festhaftend, denen bei Ichthyosis auch insoferne ähnlich, als sie nicht wie die Schuppenauflagerungen der Psoriasis vulgaris scharfrandig und steil gegen das Gesunde abschneiden, sondern nach der Peripherie allmählich sanft abfallen. An den anderen Hautstellen ist die Schuppung mäßig, dünnlamellös oder kleienförmig. In den Ellenbogen — Kniegelenk — Achselbeugen, Genitale, unter den Mammae fehlt infolge der Mazeration jede Schuppung und liegt die zart chagrinierte, gerötete und mäßig infiltriete Haut frei zutage, hat einen feuchten Seidenglanz.

Verlauf: Während des einmonatlichen Spitalsaufenthaltes — Patient verließ auf eigenes Verlangen am 22. November 1913 ungeheilt die Klinik — schritt der Prozeß ziemlich rasch vor. Unter der zunächst geübten exspektativen Behandlung sahen wir das ziemlich rasche Auftreten neuer typischer Knötchen, deren Zusammentreten zu Scheiben und größeren Herden. Trotz größter darauf gerichteter Aufmerksamkeit war aber nie festzustellen, daß ein einzelnes Knötchen durch exzentrisches Wachstum zu einem Scheibchen herangewachsen wäre. Jedes einzelne Knötchen wuchs bis zur Größe eines großen Stecknadelkopfes an und die Vergrößerung der Scheibchen und größeren Flächen erfolgte stets nur durch Apposition neuer Knötchen. Auf diese Weise dehnte sich die Erkrankung rasch über fast die ganze Haut aus, die Patientin bot schließlich eine fast universelle Erythrodermie dar, die Inseln gesunder Haut wurden immer spärlicher, doch am Rande der kranken Hautpartien sowie disseminiert im Gesunden traten stets die beschriebenen typischen Knötchen auf. Dabei machte die Erkrankung trotz der Ausbreitung nicht den Eindruck eines schweren Prozesses. Temperaturerhöhungen wurden nicht verzeichnet, das Befinden der Patientin war subjektiv und objektiv ein gutes, alle Funktionen des Organismus in Ordnung. Durch Umschläge von Borvaselin wurden die Schuppenauflagerungen vom Gesicht beseitigt und die nun zutage tretende Rötung und Schwellung der Gesichtshaut waren sehr mäßig. Am Körper wurden große Hautstellen aus einem noch später zu besprechenden Grunde mit



15%iger Pyrogallussalbe behandelt, doch ohne den geringsten Effekt! Einfache Einsalbung mit Borvaseline erwies sich als das Zweckmäßigste.

Mikroskopischer Befund (Fig. 1). Zur Untersuchung gelangten sowohl Material von ganz jungen Knötchen, als von der diffusen Erythrodermie.

Was zunächst die frischen Knötchen betrifft, so ist das auffallendste an denselben eine sehr bedeutende Erweiterung, ein förmliches Klaffen der Follikeltrichter und zwar nicht nur der Haartalgdrüsen, sondern auch der Schweißdrüsenmündungen. Diese Erweiterungen sind erfüllt von geschichteten, mäßig festgefügten Hornlamellen, welche durch Druck auf die Seitenwände des Follikels eine Verschmächtigung der epithelialen Auskleidung derselben herbeigeführt haben. In diesen Hornkegelchen finden sich die Lanugohaare unverändert vor. Die Hornmassen fließen gleichsam über den Trichterrand über, auf die nächste Umgebung des Follikels, so daß auch hier eine auffällige gleichmäßige Verdickung der Hornschichte, eine Auflagerung lamellös geschichteter kernloser Hornzellen nachzuweisen ist. Die übrigen Schichten der Epidermis weisen keine wesentlichen konstanten Veränderungen auf. Stratum lucidum und granulosum zeigen stellenweise eine leichte Verbreiterung, in den unteren Lamellen der Hornschichtauflagerungen finden sich hier und da noch färbbare Kerne. Das Rete malpighi erscheint bis auf eine geringe Verbreiterung unverändert. Reteleisten und Kutispapillen zeigen keine wesentliche Veränderung in ihrem Verhältnisse zu einander.

In jenen Papillen, welche den, wie oben erwähnt, veränderten Follikelmündungen zunächst stehen, dieselben einschließen, findet sich eine im ganzen mäßige kleinzellige Infiltration, welche die Höhe der Papille nach unten meist nicht bedeutend überschreitet, zum Teil diffus, zum Teil mehr knötchenförmig angeordnet ist und aus einkernigen Rundzellen besteht. Im Stratum reticulare cutis findet sich, meist mit dem Infiltrate im Papillarkörper zusammenhängend, eine lockere perivaskuläre Zellinfiltration. Das Gefüge der elastischen Fasern ist durchwegs normal.



Die diffuse Erythrodermie gibt ein ähnliches Bild. Das Stratum corneum ist stark verdickt und besteht aus dichten Lagen über einander geschichteter Lamellen. Die untere Grenze desselben zieht nicht glatt hinweg, sondern zeigt in Abständen wellige, von Hornzellen erfüllte Einbuchtungen, welche nach ihrem Verhältnis gegenüber den Follikeln und Schweißdrüsen den Follikeltrichtern des Knötchens entsprechen dürften. Die unteren Schichten dieser Hornlamellen sind hie und da kernhaltig. Die Schichte des Rete malpighi ist zweifellos etwas verbreitert, die Leisten der Rete etwas breiter und länger und dem entsprechen ebenso verlängerte Papillen. Im Gewebe der Papillen und des subpapillaren Stratum reticulare findet sich ein mäßig reichliches kleinzelliges Infiltrat, das teils diffus, teils zu Gruppen dichterstehender Zellen angeordnet, zum Teil auch perivaskulär sitzt. Bindegewebe und elastische Fasern zeigen keine Veränderungen.

Wenn wir das eben gesagte überblicken, ist es zweifellos, daß wir einen atypischen Fall vor uns haben. Das charakteristische des Prozesses, die Primäreffloreszenz, ist ein spitzes stecknadelkopfgroßes Knötchen, das sich nicht in andere Morphen umwandelt, sich nicht vergrößert, so daß die Ausbreitung des Prozesses nur durch das Auftreten neuer Knötchen zwischen den alten stattfindet, wobei aber das Nachschieben neuer Knötchen so reichlich erfolgt, daß es zu großen Herden diffuser „Erythrodermie" kommt.

Diese Erscheinung weist das Krankheitsbild in die Gruppe des „Lichen ruber" und zwar des „Lichen ruber acuminatus", mit dem das Krankheitsbild auch was Verteilung der Herde, Veränderungen am behaarten Kopf, Ausfall der Haare am Kopf, Augenbrauen, Wimpern, Achselhöhle, Genitale, der diffusen Hyperkeratose der Handteller und Fußsohlen die größten Ähnlichkeiten hat. Und doch bestehen gegenüber dem Lichen ruber acuminatus einige Differenzen. Das Knötchen ist, wenn auch histologisch sich bei Vergleich mit typischen Lichen ruber-Knötchen absolut keine Unterschiede ergeben, an der



Spitze nicht von einem mehr kompakten gelblich-weißen Hornkegelchen, sondern von einem Kegelchen weißer, mörtelähnlicher Hornmasse gedeckt. Aber die ersten Publikationen, so Neumann (Wien. med. Wochenschr. 1860) über Lichen ruber acuminatus, sprechen auch nicht von einem Hornkegelchen, sondern von „abgestorbener Epidermismasse" an der Spitze der Knötchen. Auffallend ist weiters, daß bei typischem Lichen acuminatus bei dichtem Zusammentreten der Knötchen diese doch ihre Individualität insoferne zu bewahren pflegen, als wohl die basalen Infiltrate verschmelzen, das Kegelchen aber mit seiner Hornmasse die Form beibehält, so daß man auch in den größten Plaques noch nachzuzählen vermag, aus wieviel Knötchen sie zusammengesetzt sind, während im vorliegenden Falle die ganzen Knötchen mit ihren Epidermiskegelchen verschmelzen, so daß eine gleichmäßigere chagrinierte Infiltration mit mäßiger lamellöser oder kleienförmiger Abschuppung zustandekommt und nur in den kleinen Scheibchen die Zahl der dieselben konstituierenden Knötchen noch festgestellt werden kann. Dies ist insbesondere an den Mittelstücken der dorsalen Flächen der Fingerphalangen, an denen sonst die Lichen acuminatus-Knötchen am längsten ihre Individualität zu bewahren pflegen, bemerkenswert. Doch auch dieser Unterschied ist nicht prinzipiell. So sagt Kaposi (Hautkrankheiten. 5. Aufl. p. 470): „Es entstehen nunmehr durch stellenweise vollständige Verschmelzung der dicht stehenden Knötchen diffuse Krankheitsfelder, in deren Bereich die Haut gleichmäßig verdickt, rot, schuppig, rissig, von tiefen Furchen durchzogen, trocken erscheint, ähnlich wie bei einem alten Eccema squamosum. Nur am Rande findet man in mehreren Reihen die geschilderten konischen, mit einem Schuppendach versehenen Primäreffloreszenzen des „Lichen ruber", eine Schilderung, welche auch für unsere Patientin völlig zutrifft, und auch Jarisch (Die Hautkrankheiten. 2. Aufl.) spricht von trockenen, derben, mäßig infiltrierten Plaques mit lamellöser Schuppung. Das Fehlen einer Erkrankung der Nägel kann diagnostisch keinen Aus-



schlag geben, da es, wie Kaposi, Jarisch, Riecke u. a. betonen, auch in Fällen von typischem Lichen acuminatus vorkommt.

Auch das mikroskopische Bild, insbesondere die Erweiterung der Follikelmündung und Ausfüllung derselben mit Massen von geschichtetem verhornten Epithel, kann nur in dem Sinne eines Lichen ruber acuminatus gedeutet werden. Alle Untersucher desselben heben das Typische gerade dieses Befundes hervor. Auffällig ist vielleicht nur das relative geringe Infiltrat im Papillarkörper und subpapillaren Bindegewebe, über das wir noch sprechen werden; zu betonen ist aber, daß das mikroskopische Bild alle jene Veränderung und nur diese zeigt, welche wir beim Lichen ruber acuminatus finden, so daß die mikroskopische Diagnose nur auf einen Lichen ruber acuminatus geringerer Intensität lauten könnte, bei welchem insbesondere die hyperkeratotischen epithelialen Veränderungen über die entzündlichen überwiegen.

Und so habe ich denn den Fall von Anbeginn als einen etwas atypischen Fall von Lichen ruber acuminatus aufgefaßt und auch als solchen in der Sitzung der Wiener Dermatologischen Gesellschaft vom 22. Oktober 1913 vorgestellt und auf die atypischen Momente hingewiesen. Gelegentlich dieser Demonstration wies Weidenfeld darauf hin, daß Riehl einen Typus der Psoriasis vulgaris beschrieben habe, den er (Weidenfeld) als Psoriasis lichenoides-Typus bezeichnen möchte, der dem Lichen ruber acuminatus zum Verwechseln ähnlich sei und deutete damit an, daß es sich in meinem Falle um etwas ähnliches handeln könne. Die Angaben Weidenfelds entziehen sich einer genauen Einsicht, da eine diesbezügliche Publikation Riehls meines Wissens nicht vorliegt. Mir ist nur bekannt, daß Riehl in der Sitzung der Wiener dermatologischen Gesellschaft vom 14. Jänner 1903 einen Fall ausgebreiteter Psoriasis punctata demonstrierte, dessen Krankheitsbild „an Lichen ruber acuminatus" stark erinnerte, bei dem aber einige größere Psoriasis vulgaris-



Scheiben und der positive Ausfall der Nagelprobe die Diagnose sicherten. Fälle der Art sind uns ja allen bekannt. Riehl stellte denselben Fall in der Sitzung vom 28. Jänner 1903 wieder vor. Der früher an Lichen ruber acuminatus erinnernde Eindruck war dem der Psoriasis völlig gewichen. Viele der kleinen Einzelherde sind zu linsen- bis 10-hellergroßen Plaques herangewachsen. Die an einigen Stellen eingeleitete Therapie mit Pyrogallol hat die Affektion in ca. einer Woche zur Abheilung gebracht, die mikroskopische Untersuchung ergab einen der Psoriasis vollkommen entsprechenden Befund. Wenn sich die Bemerkungen Weidenfelds auf diese Demonstration Riehls bezogen hat, so muß betont werden, daß zwischen dem Falle Riehls und meinem ganz wesentliche Differenzen bestehen. In dem Falle Riehls gestatten das frischrosenrot entzündliche Infiltrat, der positive Ausfall der Nagelprobe, der Nachweis exzentrischen Wachstums einzelner Effloreszenzen sofort die Diagnose, der weitere Verlauf, der Erfolg der Therapie, histologische Untersuchung bestätigen dieselbe. In meinem Falle dagegen zeigten die Knötchen eine dünkler rote Farbe, die Nagelprobe versagte, die Scheibchen und die Ausbreitung der größeren Herde erfolgt, wie vierwöchentliche Beobachtung lehrte, stets nur durch Apposition neuer Knötchen, nie durch das exzentrische Wachstum bereits bestehender. Das mikroskopische Bild spricht ebenso gegen Psoriasis, die für diese charakteristische Parakeratose, die Verbreitung des Rete, Verlängerung und Verbreiterung von dessen Leisten, die Vergrößerung der Papillen fehlen vollständig, dagegen ist, wie bereits ausgeführt, der mikroskopische Befund für Lichen ruber acuminatus typisch. Aber auch die Therapie spricht gegen Psoriasis. Wir haben, gerade mit Rücksicht auf die Bemerkungen Weidenfelds, bei der Patientin an einer oberen Extremität Pyrogallolsalben appliziert und diese Behandlung, die in dem Falle Riehls in ca. einer Woche Heilung brachte, blieb in unserem Falle erfolglos. Kyrle, der unsere Patientin in der Sitzung der Wiener dermatologischen Gesellschaft vom 5. November



1913 neuerlich vorstellte, hat alle diese Tatsachen dort festgestellt.

Beachtenswerter war mir eine andere Ansicht. Ich hatte den Fall auch in der 2. Sitzung der dermatologischen Sektion der Naturforscherversammlung am 24. September nachmittags vorgestellt und bei dieser Gelegenheit, sowie gelegentlich eines Besuches, den ein großer Teil der Mitglieder dieser Sektion am darauffolgenden Vormittage abstatteten, entspann sich über den Fall eine Diskussion. Bei dieser Gelegenheit äußerte Arndt, er hätte anläßlich eines Besuches in Paris dort mehrere ganz analoge Fälle gesehen, die in Paris als Pityriasis rubra pilaris (Devergie-Besnier) diagnostiziert wurden. Ich habe nun nicht die Absicht, die Frage des Verhaltens des Lichen ruber acuminatus zu der Pityriasis rubra pilaris aufzurollen. Es sei nur gestattet, zu erinnern, daß diese Frage, durch Publikationen von Kaposi, Fox, Robinson, Taylor, Besnier u. a. ins Rollen gebracht, am I. internationalen Dermatologen-Kongreß in Paris 1889 Gegenstand einer interessanten und eingehenden Diskussion war. Kaposi erklärte den Lichen ruber (Hebrae), seinen Lichen ruber acuminatus mit der Pityriasis rubra pilaris (Devergie-Besnier) für identisch. Es handle sich um ein und dieselbe Erkrankung, welche nur von der Wiener und der Pariser Schule unter anderem Namen geführt werde. Aber beim Kongreß selbst und in späteren Publikationen und Diskussionen stieß die Ansicht Kaposis meist auf Widerspruch: H. Hebra, Neumann von Wienern, die meisten französischen Autoren sprachen sich für das Bestehen der Pityriasis rubra pilaris neben dem Lichen ruber acuminatus aus. Auch Wolff (Lehrbuch d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten, 1. Aufl.) vertritt diesen Standpunkt und Neisser-Jadassohn zählen die Pityriasis rubra pilaris zu den follikulären Hyperkeratosen und betrachten sie als den höchsten Grad der Keratosis follicularis rubra, während sie den Lichen ruber acuminatus getrennt behandeln.

Von den Anhängern der Ansicht, daß Lichen ruber acuminatus und Pityriasis rubra pilaris zwei selbständige

Entitäten sind, wird angeführt, daß 1. der Lichen ruber acuminatus eine chronisch-entzündliche Dermatose sei, bei der die Kutis starke Entzündungsherde aufweist, während die Pityriasis pilaris rubra vorwiegend eine „Epidermidose" sei, sich als Verhornungsanomalie darstelle, bei der höchstens leichte entzündliche Erscheinungen in der Kutis sekundärer Natur auftreten, 2. dem entsprechend der Lichen ruber acuminatus ein schweres, die Pityriasis rubra pilaris ein leichtes Krankheitsbild darstelle. Von diesen zwei Gesichtspunkten aus würde tatsächlich mein Fall unter die Pityriasis rubra pilaris gehören. Doch meine ich, daß man in dieser bisher nicht geklärten Frage vorsichtig vorgehen müsse. Was zunächst die Schwere der Erkrankung, den Verlauf betrifft, so ist es gewiß stets mißlich, zwei Erkrankungen nur nach der Prognose oder dem Verlauf auseinanderzuhalten. Zweifellos hat das Krankheitsbild des Lichen ruber acuminatus, wie dies mit manchen der von Hebra geschaffenen Krankheitsbilder geschah, im Laufe der Zeit eine Wandlung erfahren, es hat an Schwere des Verlaufes abgenommen, die Prognose ist eine andere geworden. Von den ersten 14 Fällen Hebras gingen 11 an Kachexie zugrunde. Kaposi schildert das Leiden, wenn auch als schwer, doch lange nicht als so ernst, es kommen aber nach übereinstimmenden Angaben auch Fälle von typischem Lichen ruber acuminatus vor, ich selbst hatte im Sommer 1912 einen solchen universellen Fall auf dem Zahlstocke des k. k. Allg. Krankenhauses in Behandlung, bei welchem die allgemeinen Erscheinungen, also der Verlauf, was Schwere betrifft, sehr geringgradig sind. Andererseits zeigen die Publikationen von Devergie, Besnier u. a., daß auch deren Pityriasis rubra pilaris durchaus nicht immer einen milden Verlauf zeigt, den Allgemeinzustand nicht beeinflußt.

Was das histologische Bild betrifft, so zeigt mein Fall nur leichte entzündliche Infiltration der Kutis, während die Veränderungen der Epidermis, was Form und Intensität betrifft, völlig denen des Lichen ruber acuminatus gleichen, also nur Differenzen der Intensität der entzündlichen Er-

scheinungen in der Kutis. Aber auch bei Pityriasis rubra pilaris werden solche entzündliche Erscheinungen leichten Grades in der Kutis beschrieben. Also sowohl was Verlauf, als was anatomische Verhältnisse betrifft, handelt es sich um Differenzen der Intensität, die zur definitiven Trennung sonst völlig ähnlicher Krankheitsbilder kaum geeignet erscheinen.

Nachdem nun aber die Frage der Ähnlichkeit der Psoriasis und des Lichen ruber acuminatus zur Sprache kam, sei es mir gestattet, hier einige „ketzerische" Bemerkungen zu machen. Ich betone ausdrücklich, daß ich nur Beobachtungen registriere, und es durchaus unterlasse, aus denselben irgendwelche Schlüsse zu ziehen. In der Dermatologie wird noch zu häufig, selbst von Seiten erfahrener Dermatologen, der Fehler begangen, klinisch selbständig scheinende Krankheitsbilder gleich als Erkrankungen sui generis, als ätiologische Entitäten anzusehen. Wer es mit erlebte, wie Hebra, besonders aber Kaposi für die Selbständigkeit des Lichen scrophulosorum, des Lupus vulgaris, der Acne cachecticosum mit Nachdruck eintraten, bis die ätiologische Forschung diesen Krankheitsbildern die Selbständigkeit aberkannte und sie alle zu Symptomen einer Erkrankung degradierte, der sollte in Auffassung und Äußerung vorsichtiger sein.

Andererseits machen wir Beobachtungen, die gewiß recht eigentümlich sind. Ein Beispiel dafür: Erythema multiforme exsudativum Hebrae, Erythema nodosum, Purpura rheumatica gelten uns für selbständige Erkrankungen und doch wie häufig beobachten wir nicht Kombinationen dieser Erkrankungen, die an dem Patienten zu einem Krankheitsbilde verschmelzen.

Ähnlich ist das Verhältnis des Lichen ruber planus und acuminatus. Jedes Krankheitsbild scheint für die Mehrzahl der Fälle eine Erkrankung sui generis, und doch kennen wir Kombinationen beider Formen zu einem Krankheitsbilde.

Psoriasis und Lichen ruber, allerdings mehr der Lichen ruber planus, zeigen aber in ihrem Verlaufe, in den Typen



desselben manche merkwürdige Ähnlichkeit. Es sei mir gestattet, einige dieser Typen hier anzuführen.

1. Ein Patient zeigt einige nummuläre Effloreszenzen von Psoriasis vulgaris an Glans penis oder Ellenbogen, Knie, behaartem Kopf. Dieselben bestehen jahrelang, vergrößern sich kaum merklich, neue Effloreszenzen treten nicht hinzu. — Ein Patient zeigt einige isolierte und gemmenähnliche Effloreszenzen eines Lichen ruber am Genitale, die sich in langsamem Verlauf sehr allmählich vergrößern, neue Effloreszenzen an anderen Hautstellen treten nicht hinzu.

2. Die Erscheinungen sind die gleichen wie eben erwähnt, aber nach längerem oder kürzerem Bestande der örtlichen Erscheinungen kommt es zu einer mehr oder weniger akuten, mehr oder weniger universellen Dissemination der Psoriasis oder des Lichen.

3. Ein bisher gesundes Individuum wird plötzlich von einer akuten disseminierten Eruption einer Psoriasis punctata oder eines Lichen ruber befallen, dieselbe nimmt ihren Verlauf, klingt ab, die Mehrzahl der Effloreszenzen schwindet, aber es bleiben bei Psoriasis einige Herde am Knie, Ellenbogen, behaarten Kopf, bei Lichen ruber Effloreszenzen eines Lichen ruber verrucosus an den unteren Extremitäten zurück.

4. Ein Patient wird in längeren oder kürzeren Intervallen wiederholt von einem Anfall von Psoriasis acuta disseminata, Lichen ruber acutus disseminatus heimgesucht, die stets restlos abklingen.

5. Endlich sei als weitere Analogie die Reaktion sowohl der Psoriasis, als des Lichen ruber auf Arsen erwähnt, eine Reaktion, die bei beiden Erkrankungen auch in ihren Details, in manchem Paradoxen, viel Ähnlichkeit hat.

6. Endlich sei noch darauf verwiesen, daß auch das gleichzeitige Vorkommen von Psoriasis und Lichen ruber an demselben Patienten beobachtet wird.

So sah ich im Jahre 1894 in meiner Ambulanz im Allg. Krankenhause einen Patienten, der einerseits das typische Bild einer Psoriasis acuta punctata et guttata, zahlreiche rosenrote, entzündliche rundliche, mit mörtelartigen Schuppen gedeckte Knötchen mit typischer Nagel-

probe, daneben aber, insbesondere an den Beugen der Handgelenke, den Vorderarmbeugen, aber auch sonst disseminiert am Stamme nicht wenig typische polygonale, weinrote, wachsglänzende, gedellte Knötchen eines Lichen ruber planus, also eine akute Aussaat beider Erkrankungen darbot. Ich stellte den Fall, allerdings bei ungenügender Abendbeleuchtung, in dér Wiener dermatologischen Gesellschaft vor, aber Kaposi und Neumann wollten die Diagnose nicht gelten lassen, eine solche Kombination gebe es nicht und könne es nicht geben, es handle sich in meinem Falle nur um eine Psoriasis acuta. Kaposi, der damals Präsident war, beging sogar den Fehler, meine Demonstration aus dem Protokoll zu streichen. Ich verordnete dem Patienten Arsen intern und sah ihn dann durch lange Zeit nicht mehr. Nach Monaten kam Patient wieder in meine Ambulanz, von der Psoriasis vulgaris war nichts mehr zu sehen, dagegen hatte er an den unteren Extremitäten mehrere Plaques eines typischen Lichen ruber planus verrucosus. Einen zweiten Fall von Kombination eines Lichen ruber planus mit Psoriasis stellte Pezzoli in der Sitzung der Wiener dermatologischen Gesellschaft vom 23. März 1898 aus meinem Ambulatorium vor. Es handelte sich um eine ältere Frau, die an den großen Labien und in der Genitokruralfalte die charakteristischen Knötchen und größere Plaques eines Lichen ruber planus, dagegen an der Innenfläche der Oberschenkel und am Knie nummuläre typische Effloreszenzen einer Psoriasis vulgaris zeigte. Diesmal mußten Kaposi und Neumann das Bestehen beider Erkrankungen zugeben. Übrigens erwähnt Kaposi in der letzten Auflage seines Lehrbuches selbst einen solchen Fall, später berichteten Neumann, Schütz über analoge Fälle.

Nur Beobachtungen wollte ich registrieren, ohne daraus irgendwelche Schlüsse zu ziehen!

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. I ist dem Texte zu entnehmen.



Aus der Hautklinik der Universität zu Bern.
(Professor Dr. Jadassohn.)

Über die pathogene Wirkung des Aspergillus fumigatus in der Subkutis des Meerschweinchens.

Von **Robert Chable,**
Assistenzarzt.

(Hiezu Taf. II.)

Es sind jetzt hundert Jahre, seitdem A. C. Mayer (1) (1815) im anatomischen Institut in Bern die Aufmerksamkeit auf einen von ihm in den Lungen und Luftsäcken eines Hähers gefundenen Schimmelpilz lenkte. Diesem Befund folgten in den nächsten Jahren viele andere, zunächst nur bei Tieren (Müller und Retzius (3), Jäger (2), Heusinger (4), später auch bei Menschen [Gairdner (5), Küchenmeister (6), Virchov (7) etc.]. Während man zunächst annahm, daß diese Pilze nur als Saprophyten auf kranken Organen wachsen, wurde ihnen später eine gewisse Pathogenität zugeschrieben, da man an den affizierten Stellen, speziell in den Lungen, Entzündung, bzw. eine lokalisierte, demarkierende pneumonische Infiltration des sie umgebenden Gewebes fand. Die experimentellen Untersuchungen, welche Grohe und Block (8) im Jahre 1870 vornahmen, bestätigten diese Anschauung.

Die genannten Autoren konnten durch intravenöse und intraperitoneale Einspritzungen von Sporen gewisser sehr verbreiteter Schimmelpilzarten eine Erkrankung erzeugen, die sehr kurze Zeit nach der Einverleibung den Tod des Versuchstieres infolge Durchwachsung der Niere, Leber, Muskeln und Lunge durch Myzelien zur Folge hatte. Es war das Verdienst Lichtheims (9) nachzuweisen, daß unter den bekannten Schimmelpilzen nur einzelne pathogene Eigenschaften besitzen, besonders der schon früher von Fresenius beschriebener Aspergillus fumigatus. Dieser Hyphomyket wurde seither eingehend studiert und auf Grund von Tierversuchen und pathologisch-anatomischen



Befunden am Menschen als ein wichtiges Glied in der Reihe der pathogenen Myzelpilze erkannt. In letzter Zeil wurde die Erkenntnis seiner krank machenden Eigenschaften besonders dadurch gefördert, daß es gelang, aus seinen verschiedenen Organen, den Sporen und dem Myzel, eine giftige Substanz zu extrahieren, die sich als sehr schädlich bis tödlich für den tierischen Organismus erwies.

In fast allen mit der Außenwelt kommunizierenden Organen und Höhlen wurde gelegentlich Aspergillus fumigatus entdeckt, am häufigsten in der Lunge, aber auch in Nase, Pharynx, Kieferhöhle und äußerem Gehörgang, wenn diese Organe auf Grund pathologischer Veränderungen einen günstigen Nährboden für die Pilze darstellen. Im Gegensatz zu diesen als sekundär betrachteten Mykosen werden auch unmittelbare Schädigungen der Gewebe durch Aspergillus beschrieben: Fälle von Keratitis, Nieren- und Darmmykosen und die in Frankreich bekannte Erkrankung der Taubenmäster und Haarkämmer, die sich durch Inhalation von Sporen infizieren und an einer Pseudotuberkulose der Lunge erkranken.

Die Haut, welche von allen Organen den äußerlichen Schädlichkeiten anscheinend am meisten exponiert ist, scheint am wenigsten befallen zu werden. Aus der menschlichen Pathologie sind nur wenige Fälle von Hautaspergillose bekannt. Es handelte sich dabei nur um mehr zufällige Befunde oder um Verschlimmerung eines schon vorher bestehenden Prozesses, wie aus folgenden Beispielen ohne weiteres hervorgeht.

Boström (10) fand in den Gewebsfetzen von Hautfisteln bei einer chronischen Typhlitis kleine Myzel enthaltende Bröckel: die Kultur ergab Aspergillus fumigatus.

Nach Resektion einer Hüfte sah Olsen (11) auf der Haut und auf dem Verband, der aus Torf und Jodoformgaze bestand, einen feinen schwarzen Staub, der aus Sporen von Aspergillus niger zusammengesetzt war. Auf der geröteten Haut bildeten sich trotz Behandlung mit Sublimatwaschungen kleine Pusteln, die trichterförmige, leicht blutende Ulzerationen hinterließen. Im Eiter und auf dem Grund der Ulzera wurden in Eiterzellen eingeschlossene Keime gefunden, welche ihre Wachstumsfähigkeit verloren hatten. Erst nach Behandlung mit 5%igem Karbolwasser heilte die Hautentzündung.

Delépine (12) fand bei einer Oberschenkelfraktur an der Stelle, wo dieselbe mit Heftpflasterstreifen immobilisiert war, zwei von einem schwarzen Pulver gebildete Flecke mit ulzeriertem Zentrum. Die mikroskopische Untersuchung brachte den Beweis, daß sie aus Sporenanhäufungen bestanden, und das Kulturverfahren, daß es sich hier, wie im vorhergehenden Falle, um Aspergillus niger handelte.

Bei Köbners (13) Beobachtung lag eine Fußverletzung durch eine Mistgabel vor. Es entwickelte sich allmählich das Bild des Madura-Fußes. Aus den, an der Ferse bestehenden Fisteln entleerten sich zahlreiche schwarze Körperchen. Die Untersuchung ergab das Vorhandensein



von Mukor- oder Aspergillusmyzelklümpchen. Verfasser kann nicht entscheiden, ob die Infektion eine primäre oder eine sekundäre gewesen ist.

Sicher zufällig und nebensächlich ist der Trumppsche (14) Befund von Schimmelpilzfäden in den Achseldrüsen-Metastasen eines Mammakarzinoms.

Unter den experimentellen Hautmykosen ist mir nur Rothwells (15) Fall von Hautaspergillose bekannt. Das Ohr eines Kaninchens wurde zusammengeklappt und dazwischen wurden Sporen von Aspergillus fumigatus gebracht. Nach einigen Tagen wurde Entzündung und Ulzeration der Haut und Nekrose der Knorpelsubstanz konstatiert.

Aus dieser kurzen Zusammenstellung ergibt sich, daß nur in den Fällen von Olsen und Delépine mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine entzündungserregende Wirkung des Aspergillus angenommen werden kann.

Über die Einwirkung des Aspergillus fumigatus auf die Subkutis ist in der Literatur sehr wenig zu finden.

Grawitz (16) sah, als er seine ersten Experimente kurze Zeit nach Grohe und Block ausführte, nach Einspritzung einer Sporenemulsion ins subkutane Gewebe heftige Entzündungserscheinungen mit starker Eiterung und auffallender Gasentwicklung, die wohl durch den Pilzen beigemischte pathogene Bakterien bedingt waren.

Obici (17) dagegen hatte beim gleichen Verfahren ganz negative Resultate; er sah keine Eiterung auftreten und das Tier blieb vollständig gesund. Auch andere Autoren, wie Rénon (18) und Sauton (19) haben keine Wirkung konstatiert. Ersterer bemerkt nur, daß der Tod so behandelter Tiere erst drei Monate nach der Inokulation ohne Verschimmelung des Organismus erfolgt.

Zwischen diesen beiden Extremen stehen die pathologischen Prozesse, die ich nach Einführung von Aspergillus fumigatus in das subkutane Gewebe beobachtet habe und in dieser Arbeit beschreiben möchte.

Als ich letztes Jahr unter Leitung des Herrn Professor Lichtheim[1]) die schon so oft und ebenso erfolglos studierte Frage der Immunität der Aspergillus-Erkrankungen experimentell zu lösen mich bemühte, versuchte ich einige Male die Sporensuspension, die wir sonst intravenös injizierten, subkutan einzuführen. Die Tiere blieben danach immer allgemein gesund und zeigten keine der Symptome, die man gewöhnlich vor dem Tod bei allgemeiner Verbrei-

[1]) Ich benutze diese Gelegenheit, um Herrn Prof. Lichtheim meinen verbindlichsten Dank für seine Hilfe und das rege Interesse, welches er mir stets erwiesen hat, auszusprechen.

tung des Pilzes im Organismus zu konstatieren pflegt, wie Abmagerung, Mattigkeit, Fallen auf die Seite, Verweigerung der Nahrungsaufnahme. Nur an der Stelle der Injektion konnte ich einen ziemlich rasch zunehmenden Tumor konstatieren, der sich bald in einem Abszeß umwandelte. Da diese Wirkungen des Aspergillus fumigatus auf Unterhaut und Haut bisher nicht bekannt waren, habe ich sie auf Anregung des Herrn Professor Jadassohn einer genaueren klinischen, histologischen und experimentellen Untersuchung unterzogen.

Vorerst möchte icn die von mir benutzte Technik und die Herkunft und Kulturmethode der von mir verwendeten Pilze besprechen.

Das scheint hier um so notwendiger, seit Ceni (20) und Otto (21) die Verschiedenheiten in der Pathogenität beziehungsweise Toxizität des Aspergillus fumigatus nachgewiesen haben. Nach dem ersteren sollen gewisse kosmo-tellurische Phänomene, welche mit den verschiedenen Jahreszeiten in Beziehung stehen, einen Einfluß auf die Wirkung des Pilzes im Organismus haben, so zwar, daß die Giftigkeit im Sommer viel stärker ist als im Winter. Otto hat Experimente mit Aspergillus fumigatus italienischer und deutscher Herkunft gemacht. Neben morphologischen Differenzen fand er auch erhebliche Unterschiede in der Giftbildung, welche bei den aus Deutschland stammenden Pilzen geringer war. Auch ihm entging der Einfluß der Jahreszeiten nicht. Andere Autoren, wie Ribbert (22) und Hügemeyer (23) haben eine Abschwächung der Pilze mit dem Altern der Kulturen beobachtet. Alle diese Faktoren können wie bei anderen pathogenen Pilzen eine Rolle spielen und vielleicht die verschiedenen Resultate der Versuche erklären.

Unser Stamm wurde von Herrn Prof. Lichtheim aus der Luft des Laboratoriums der dermatologischen Klinik im Inselspital Bern gewonnen. Zunächst wurden Stücke feuchten Brotes aufgestellt und nachdem sie verschimmelt waren, wurden sie eine Zeitlang im Brutofen gelassen, um den bei höherer Temperatur wachsenden Schimmelpilzen die Möglichkeit zur Überwucherung zu geben. Durch wiederholtes Umkultivieren des grünen Schimmels im Brutofen auf Brotbrei und Kartoffeln bekam man bald Reinkulturen des Aspergillus fumigatus. Ich brauche auf die botanischen Beschreibungen nicht näher einzugehen; daß es sich wirklich um diesen Pilz handelte, wird durch die Autorität des





Herrn Professor Lichtheim und durch die Resultate der intravenösen Einspritzungen von Sporenemulsionen bewiesen. Stets trat der Tod nach zwei bis sechs Tagen ein: wir fanden die Pilze in Nieren, Muskeln, manchmal in der Leber; in den Lungen haben wir nie Myzel nachweisen können.

Als Nährboden benutzten wir für unsere Kultur nach Brotbrei und Kartoffeln ausschließlich Glykose-Agar. Auf diesem bekamen wir nach 36 Stunden auch nach Übertragung der minimalsten Mengen von Sporen oder Myzel bei einer Temperatur von ungefähr 37 Grad einen schönen fruktifizierenden Rasen.

Was die Jahreszeit angeht, so habe ich sämtliche Versuche im Laufe des Sommers und Herbstes 1915 gemacht. Ich muß dazu bemerken, daß ich niemals Unterschiede im Verlauf der pathologischen Erscheinungen beobachten konnte; auch das Alter der Kulturen, das zwar in so kurzer Zeit keinen sehr großen Einfluß haben konnte, bedingte keinerlei Differenzen.

Die Technik der Inokulationen war folgende: In die Reagenzgläser, welche auf schrägem Glykose-Agar einen schönen fruktifizierenden Schimmelrasen enthielten, goß ich eine beliebige Menge steriler physiologischer Kochsalzlösung. Durch nicht zu starkes Schütteln wurden die Sporen von den Sporangien leicht abgelöst und ich erhielt eine Suspension, in der sich noch gröbere Stücke, Konidienträger, Myzel-Ansammlungen und Sporenanhäufungen befanden. In einigen Minuten waren alle gröberen Bestandteile an die Oberfläche gelangt und bildeten einen dicken Belag, unter welchem eine homogene, grünliche Emulsion zurückblieb. Dieselbe enthielt, wie das Mikroskop erwies, ausschließlich und reichlich Sporen. Ich injizierte von dieser Suspension 1 *ccm* unter die Abdominalhaut von Meerschweinchen nach Abschneiden der Haare und gründlicher Alkoholreinigung. Es wurde immer auf Reinheit und Wachstumsfähigkeit des benützten Materials kulturell geprüft und die Tiere blieben unter steter Kontrolle.

In den ersten Stunden nach der Einspritzung wird die injizierte Flüssigkeit resorbiert; 8—9 Stunden später sieht man nichts Abnormes; man fühlt aber eine deutliche, wenn auch sehr geringe ödematöse Schwellung im Unterhautzellgewebe. Am nächsten Tage ist diese Schwellung nicht wesentlich stärker, nur an Ausdehnung hat sie etwas zuge-



nommen. In den folgenden Tagen aber wird die Geschwulst immer deutlicher und bildet sich zu einer derberen, zirkumskripten Infiltration aus. Die Haut bleibt dabei normal, zeigt keine Spur von Rötung oder erhöhter Empfindlichkeit. Je nach der Tiefe der Einspritzung ist sie an dem Prozeß mehr oder weniger beteiligt, läßt sich aufheben und auf dem Tumor verschieben oder haftet an der Geschwulst fest. In wenigen, meist 5—6 Tagen wird die zuerst ziemlich derbe Schwellung allmählich deutlich fluktuierend und die Haut wird halbkuglig vorgewölbt und gedehnt. Dabei bleibt der Grund des Abszesses derb infiltriert, namentlich in den tieferen Partien nach der Muskulatur hin; dort ist die Infiltrationszone schärfer umschrieben und kleiner geworden. In der unmittelbaren Umgebung des Abszesses hat man mehr den Eindruck einer Kapselbildung. Dieser ganze Vorgang dauert 6—10 Tage bis zur Eiterbildung und erreicht seinen Höhepunkt unter zunehmender Ausdehnung am zwölften bis fünfzehnten Tage nach der Einspritzung.

Während dieser Zeit hat sich die Haut fast normal verhalten — ohne Rötung, ohne Druckempfindlichkeit. Nur fallen in manchen Fällen die Haare mehr oder weniger vollständig aus (infolge der Spannung der Haut und der dadurch bedingten schlechteren Ernährung oder auch infolge der Giftwirkung?). Die Größe der Schwellung und des Abszesses ist auch bei gleicher Dosis der gleichen Emulsion ziemlich verschieden; die Abszesse können kleinhaselnuß- bis kleinwalnußgroß sein. Während die Bildung des Infiltrates bis zur Erweichung nur mit sehr geringen Unterschieden vor sich geht, stellen sich dann bedeutende Differenzen in der Entwicklung des Prozesses ein. Es ist wahrscheinlich, daß alle Differenzen im weiteren Verlauf auf der natürlich nicht ganz genau zu bestimmenden größeren oder geringeren Tiefe der Injektion beruhen.

Der Abszeß kann nämlich durchbrechen oder seine Decke bleibt erhalten. Im ersten Falle bildet sich, nachdem man vorher eine kleine, durchscheinende Vorwölbung an irgend einer Stelle der Abszeßdecke beobachten konnte,



oder auch scheinbar ganz plötzlich, eine kleine runde Öffnung mit scharfen Rändern; entzündliche Erscheinungen in der Umgebung fehlen vollständig. Aus der Öffnung quillt ein weißer oder auch grünlicher dicker käsiger Eiter hervor. Durch leichten Druck kann man dann den Abszeß entleeren oder es geschieht das spontan durch die Bewegungen des Tieres. Dieser Durchbruch erfolgt meistens nach 12 bis 15 Tagen, also in dem Stadium, da der Abszeß den Höhepunkt seiner Entwicklung erreicht hat; aber er kann auch viel später eintreten. Zum Beispiel sah ich, wie bei einem seit sechs Wochen bestehenden, anscheinend stabil gewordenen Abszeß die Wand alllmählich durch die Eiterung zerstört und perforiert wurde. Die Neigung zum Durchbruch ist aber im ganzen nicht sehr groß; am leichtesten erfolgt er, wenn sich der Eiter in den obersten Schichten des Bindegewebes ansammelt und die Hautdecke schädigt. Nach allmählicher Entleerung des Abszesses erfolgt die Heilung sehr rasch; nach wenigen Tagen bis zu einer Woche sieht man nur eine haarlose Stelle ohne Entzündungserscheinungen, die sich ein wenig derb, wie eine Narbe, anfühlt und auf der Unterlage gut beweglich ist.

In den meisten Fällen bleibt, wie erwähnt, der Durchbruch aus. Ist der Höhepunkt des Prozesses erreicht (etwa nach 15 Tagen), so werden Schwellung und Abszeß kaum mehr größer. Die Vorwölbung der Haut kann ausgesprochener werden, aber das beruht augenscheinlich nur auf einer Schrumpfung des Infiltrates. Die Wand des so emporgehobenen Abszesses ist dünner geworden, die Fluktuation deutlicher. Dieser Zustand dauert sehr verschieden lange (wir werden sehen, daß das von der Lebensdauer der Sporen abhängt); bei starker Hautspannung gehen die Haare aus und es besteht eine unbedeutende kleienförmige Schuppung.

Dann beginnt die Rückbildung der entzündlichen Geschwulst. Allmählich wird sie kleiner, derber und die Fluktuation verschwindet. Auch dieser ganze Vorgang kann je nach der Menge der eingespritzten Sporen bzw. der Eiterbildung und der Tiefe des Prozesses recht verschieden



lange dauern. Bei sehr dünnen Emulsionen, welche im allgemeinen den gleichen klinischen Verlauf wie die sehr dichten bedingen, erfolgt die Resorption und die Genesung in 10—15 Tagen vom Höhepunkt der Entzündung an gerechnet, also in kürzerer Zeit, bei starken Aufschwemmungen kann es Wochen ja sogar Monate dauern, bis die letzten Spuren von Infiltration verschwunden sind. Es bleibt dann für die klinische Betrachtung nichts Abnormes übrig, außer einzelnen kahlen Stellen, die sich aber auch bald wieder mit Haaren bedecken.

Klinisch also erweist sich die Wirkung der Aspergillus-Sporen im subkutanen Gewebe als eine ausgesprochene Entzündung mit Abszeßbildung, aber von relativ benignem Charakter; die Entzündung bleibt nämlich an der Einspritzungsstelle lokalisiert, sie hat keine Neigung zu peripherem Fortschreiten und auch, wo Ulzeration eintritt, hat man den Eindruck mehr einer Usur durch Druck als durch eiterige Gewebsdestruktion, da die klinischen Zeichen der akuten Entzündung fehlen.

Der Eiter wurde bei fast allen Fällen mikroskopisch und kulturell untersucht. Niemals wurden andere pathogene Mikroorganismen nachgewiesen, sondern stets ergaben auch die Kulturen selbst bei vorgeschrittenen Fällen nur Aspergillus fumigatus. Bei den in Regression befindlichen Abszessen aber blieben die Kulturen steril.

Um den Ablauf dieses Prozesses histologisch zu verfolgen, wurden bei einer Anzahl von Meerschweinchen die Herde verschieden lange Zeit nach der Iujektion in toto exzidiert und zwar nach 9 und 19 Stunden, dann alle 24 Stunden; erst in den letzten Stadien in größeren Zwischenräumen von zwei bis drei Tagen.

Die Stücke wurden in 70°/₀igem bis absolutem Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Gefärbt wurde nach den verschiedenen, in der hiesigen dermatologischen Klinik üblichen Methoden: Van Gieson, Pappenheim, auf elastische Fasern mit saurem Orzein. Für die spezifische Färbung auf Sporen und Myzel benutzte ich am Anfang die Waelschsche Methode, die mir bei den experimentell erzeugten Mykosen der inneren Organe sehr gute Resultate ergeben hatte. Auch die Färbungen nach Gram und die Weigertsche Fibrinfärbung, die



von vielen Autoren als die beste Methode zur Färbung der Pilze und speziell der Schimmelpilze anerkannt wird, habe ich gebraucht. Doch muß man, um eine plötzliche Entfärbung der meisten Sporen und Myzelien zu vermeiden, bis 30 Minuten färben oder, nach Rénon, die Präparate während der Färbung über der Flamme erhitzen. Die schönsten, wenn auch nicht sehr kontrastreichen Bilder habe ich immer nach Pappenheim erhalten, wobei die Sporen sich durch das Pyronin gleichmäßig gelblichrot und die Myzelien zartrot färben.

Neun Stunden nach subkutaner Injektion der Sporenemulsion exzidierte ich eine infiltrierte und ödematöse Hautstelle. Makroskopisch ist das Gewebe trüb weißlich, gallertig (Ödem). Der Stichkanal ist durch die Sporen grün verfärbt.

Mikroskopisch. Der Schnitt umfaßt Epidermis, Kutis, subkutanes Gewebe und ein Stück der Muskulatur. Die Haut selbst ist vollständig normal, das Fettgewebe ist mäßig entwickelt und abgesehen von einer stellenweise auftretenden Leukozyteninfiltration ebenfalls ohne wesentliche Veränderung. Das Unterhautzellgewebe dagegen ist geschwollen und verbreitert; seine Fasern sind durch die eingedrungene Flüssigkeit auseinandergedrängt; in den von ihnen gebildeten zarten Maschen liegen massenhaft polynukleäre Leukozyten. Die fixen Zellen sind hie und da gequollen und manche enthalten zwei Kerne (amitotische Kernwucherung). Eine große Anzahl der Leukozyten enthält Aspergillus-Sporen; diese haben zum Teil ihre runde Form behalten, zum Teil sind sie halbmondförmig oder sehen gequollen aus, sind mit Granulis gefüllt und selten auch mit kleinen Sprossen versehen. Die Infiltration dringt überall ins subkutane Gewebe hinein, ebenso in die Muskulatur, deren Fasern sie auseinanderdrängt. Stärker ist sie in der Umgebung der Kapillaren, Venen und Lymphgefäße, deren Lumina mit weißen Blutkörperchen gefüllt sind.

In der Tiefe findet sich das Sporendepot in einem ziemlich umfangreichen Hohlraum, an dessen Wand die Sporen in kleinen Haufen innerhalb unregelmäßiger Maschen liegen. Die daneben vorhandenen zahlreichen Eiterkörperchen haben zum Teil schon 1—2 oder mehr Sporen in sich aufgenommen. In dem benachbarten Gewebe sind auffallend wenig Leukozyten vorhanden. Nur an einer Stelle in der Nähe der Kutis, welche wahrscheinlich einem Teil des Stichkanals entspricht, und wo einzelne Sporen haften geblieben sind, haben sich Leukozyten dicht angesammelt und einen kleinen Abszeß gebildet.

Nach 19 Stunden hat sich das Bild nur wenig verändert, das Ödem besteht immer noch; die Leukozyteninfiltration hat zugenommen. Die Gefäße der Subkutis haben sich erweitert und sind von einem mehr oder weniger breiten Zellenmantel umgeben, und um den Stichkanal, der sich jetzt mehr und mehr mit Eiterkörperchen füllt, ist die Auswanderung von weißen Blutkörperchen intensiv, nimmt aber gegen die Peripherie zu ab. Die Wucherung der fixen Zellen nimmt ebenfalls zu; nicht selten findet man in den Bindegewebsmaschen einige blasse, ovale oder



runde Kerne von Fibroblasten. Auch das Fettgewebe nimmt hie und da an dem entzündlichen Prozeß teil und zwar sowohl mit entzündlicher Infiltration, als mit Wucherungen der Fettzellen („Flemmingsche Wucheratrophie"). Die Infiltration erstreckt sich fast bis an die Haarfollikel. Die Sporen liegen noch dicht beieinander in dem Hohlraum, in dem sie zusammen mit Eiterzellen schwimmen. Im Gewebe selbst liegen sie teils frei, teils, und zwar in der Mehrzahl, zu zwei bis drei in Leukozyten eingeschlossen.

Einen größeren Fortschritt sieht man nach 30 Stunden. Das Ödem ist jetzt verschwunden, dagegen sind die fixen Bindegewebszellen stark gewuchert und bilden ein von Leukozyten durchsetztes Granulationsgewebe. Die Leukozyten enthalten immer noch Sporen bis in weitere Entfernung vom Hauptherd; in diesem findet sich ein Gemisch von Leukozyten, Sporen und nekrotischen Massen. Die Eiterung geht allmählich in das Granulationsgewebe über, indem zunächst die Eiterkörperchen, dann die fixen Zellen in dieser Schicht vorherrschen. Das neugebildete Gewebe bildet schon jetzt rings um den Abszeß einen dicken Mantel, der ihn gegen die Kutis zu ziemlich scharf abgrenzt. Die Gefäße sind vermehrt und erweitert; im Granulationsgewebe finden sich neugebildete Kapillaren.

Nach 48 Stunden ist der Abszeß schon wesentlich größer In der Mitte seines eitrigen Inhaltes bilden die Sporen eine zusammenhängende Masse. Die Eiterkörperchen überschreiten die gewucherte Bindegewebszone und dringen nach oben bis in die Kutis, nach unten bis in die Muskulatur ein. Mit der Abszeßbildung nimmt auch die Wucherung der fixen Zellen zu. Dazu kommen noch Riesenzellen im Granulationsgewebe, große unregelmäßige protoplasmareiche Gebilde mit zahlreichen Kernen. Die Sporen außerhalb des Abszesses sind fast alle verschwunden; nur in den Riesenzellen sieht man noch unscharfe schlecht gefärbte Körperchen, die möglicherweise die Reste von degenerierten Sporen darstellen.

Erst am folgenden Tage, d. h. nach 4 Tagen, findet man um dem Abszeß die Andeutung einer fibrösen Kapsel, welche ihn von der Umgebung ziemlich scharf trennt. Diese neue Formation ist an der Peripherie des Granulationsgewebes durch die konzentrische Anordnung neu gebildeter feiner Fasern und in die Länge gezogener Fibroblasten leicht zu erkennen, während nach dem Abszeß zu Eiterung und Granulationsgewebe noch zusammen bestehen.

Am fünften Tage sind die ganzen äußeren Partien des Granulationsgewebes fibrös umgewandelt, so daß zwischen der Kapsel und dem Abszeß nur eine relativ schmale Schicht von Granulationsgewebe bestehen bleibt, welche allmählich von Eiterkörperchen durchsetzt wird, so daß man ganz isolierte Stücke dieses Gewebes von einem Mantel von Leukozyten umgeben im Abszesse schwimmen sieht.

Das Granulationsgwebe dehnt sich nach den Seiten und nach unten weiter aus und setzt sich nicht scharf ab. Es ist aber nach der



Kutis zu weniger entwickelt und schärfer begrenzt. Die Wucheratrophie des Fettgewebes ist jetzt sehr ausgeprägt.

Allmählich wird die Kapsel durch Zusammendrängung der neu gebildeten Fasern dünner und fester und der Abszeß größer. Die Fasern liegen entweder dicht zusammen, oder bilden eine Art Retikulum, in dessen Maschen Leukozyten vorhanden sind Dazu kommt eine starke Vermehrung der Gefäße, sowohl im fibrösem wie im Granulationsgewebe.

Der Abszeß ist am 9. Tag ungefähr haselnußgroß geworden. Sein Inhalt ist fast ausschließlich aus Eiterkörperchen gebildet und enthält neben unregelmäßig verteilten Sporen noch größere Zellen, Makrophagen, mit relativ kleinen runden, blaßgefärbten, meistens an der Peripherie der Zelle liegenden Kernen. Diese Zellen haben augenscheinlich ausgesprochen phagozytäre Eigenschaften; sie enthalten zahlreiche Sporen, Leukozyten und Detritusmassen. Sie haben ihren Ursprung an der Peripherie des Abszesses, an der Wand der Kapsel, wo das Granulationsgewebe noch weiter wuchert. Dort sieht man diese Zellen in großer Zahl, auch mit zahlreichen Riesenzellen vermischt. Ob sie aus dem Blute stammen oder neugebildete fibroblastische Elemente darstellen, kann ich nicht entscheiden, obwohl mir die letztere Annahme die wahrscheinlichere zu sein scheint. Wir werden auf diese Zellen, welche in dem ganzen Prozeß eine wichtige Rolle spielen, später zurückkommen.

In diesem Stadium brechen die Abszesse, wie gesagt, hin und wieder durch und entleeren sich. Dieser Prozeß läßt sich mikroskopisch gut verfolgen, aber das Bild ist, je nachdem die Perforation frischer oder älter ist, ganz verschieden. Bei einer frischen Perforation sieht die Haut wie scharf ausgeschnitten aus und der Eiter füllt die so entstandene Öffnung wie ein Pfropf. An ihren Rändern findet sich eine deutliche wenngleich geringe Leukozyteninfiltration, welche den Durchbruch bedingt zu haben scheint. Die scharf geschnittenen Epidermisränder zeigen sonst keine Abnormität.

Wenn die Perforation schon seit einigen Tagen besteht, erscheint die Kutis ganz normal; das Epithel senkt sich in die Öffnung unterhalb des Eiters ein und kleidet sie nach und nach aus. Es verliert sich allmählich in der fibrösen Kapsel. Das Bild ist ähnlich demjenigen, das wir so häufig bei chronischen Fistelbildungen finden. Der Perforation folgt außerdem eine starke Wucherung des Granulationsgewebes.

Wie ich schon betont habe, ist die Perforation nicht häufig, vielmehr haben die Abszesse die Neigung fortzubestehen, sich stärker einzukapseln und sich bei massiger Sporenanwesenheit langsam, bei geringerer schneller zurückzubilden.

Diese Regression möchte ich jetzt kurz besprechen. Wir haben den Abszeß nach 15 Tagen in einem Stadium verlassen, in dem er einigermaßen stabil zu sein scheint. Um sein weiteres Schicksal zu studieren, benutze ich Präparate von Abszessen, welche durch die Einspritzung einer sehr dünnen Emulsion von Sporen (5—6 Sporen im Gesichtsfeld) hervorgerufen worden waren. Die Regression erfolgt hier relativ rasch,

so daß 15 Tage nach der höchsten Ausbildung des Abszesses fast nichts mehr von Entzündung zu sehen ist.

Die Makrophagen spielen eine immer bedeutendere Rolle, und zugleich unterliegen die Eiterkörperchen einer Destruktion, wobei sie ihre Form verlieren und nur pyknotische Bröckel übrig lassen. Diesem Zerfall entspricht eine Wucherung des Granulationsgewebes auf der Innenseite der fibrösen Kapsel.

Schließlich ist der Abszeß ganz verschwunden und an seiner Stelle findet sich in der noch gut erkennbaren fibrösen Kapsel Granulationsgewebe mit Leukozyten, einzelnen Plasmazellen, größeren Riesenzellen mit unregelmäßig verteilten Kernen, Epithelioidzellen, Kapillaren und größeren Gefäßen — alles ohne bestimmte Anordnung. (Siehe Fig. 1.) Dieses Gewebe geht dann allmählich in indifferentes Narbengewebe über. Der gleiche Vorgang vollzieht sich bei den großen Abszessen, nur entsprechend langsamer.

Bei der bisher gegebenen Beschreibung habe ich von Wachstumsvorgängen an den Sporen nichts berichtet. Solche sind in der Tat meist nicht zu finden. Ich möchte sie aber keineswegs vollständig leugnen. Schon ganz im Beginn des Prozesses kann man an den im ödematösen Gewebe verteilten Sporen Quellungsvorgänge und an zwei bis drei Stellen aus ihnen hervortretende kommaförmige Gebilde konstatieren. Wirkliche Myzelbildung habe ich in einem späteren Stadium beobachten können. Im Granulationsgewebe eines 8 Tage alten Abszesses lagen einzelne wohlausgebildete Myzelstücke, die sich an ihren Enden dichotomisch verzweigten. Das Gewebe sah dort vollkommen gesund aus. Kein Zeichen von Nekrose oder Entzündung. Höchstens konnte ich eine Verdickung der Granulationskapsel an dieser Stelle wahrnehmen. In einem 15 Tage alten perforierten Abszeß konnte ich in der Seitenwand in einem Stück Granulationsgewebe, welches die Eiterung von der Kapsel abgetrennt hatte, kleine Herde finden, in denen Sporen in Gruppen von 3 oder 4 kleine kurze dicke Myzelfäden getrieben hatten. Auffallend war es, daß in der unmittelbaren Umgebung dieser Sprossung das Gewebe wie nekrotisch aussah. Es hatte die Färbung nicht angenommen, war blaß, radiär gestreift und faserig, während die Peripherie von Leukozyten und Fibroblasten gebildet war. Ob hier ein „Aspergillom“ vorlag, bei welchem mitten in einem nekrotischen Gewebe die Aspergilluselemente zu



finden sind, ob es sich nur um kümmerliche Keimung und Wachstum vom Typus der Lichtheimschen „aktinomyzesähnlichen Sprossung“ handelt, welche bei der Entfärbung ihre Farbe verloren hatte, muß dahingestellt bleiben.

Diese wenigen Fälle sind die einzigen, in denen mir Proliferationserscheinungen während der Evolution der Entzündung zu Gesicht gekommen sind. Sie wurden ausschließlich im Gewebe gefunden. Höchstens war noch kümmerliche Sprossung an der Grenze zwischen Kapsel und Eiter vorhanden. Im Eiter selbst habe ich nie die geringste Spur von Keimung beobachten können, obwohl die Sporen dort immer in großer Zahl vorhanden waren. Ob das in einem Mangel an bestimmten Substanzen begründet ist, deren die Pilze zu ihrer Keimung bedürfen, ob die Abwehrfunktionen des Organismus die letztere nicht zulassen, kann ich nicht entscheiden.

Ich habe wiederholt von Degeneration der Sporen gesprochen. In der Tat ergaben sich mit der Zeit Veränderungen, welche man als Degenerationszustände deuten muß. Während viele Sporen ihre kreisrunde Form ganz gut behalten haben, zeigen andere und zwar die Mehrzahl polyedrische oder Halbmondformen. Die letzteren entsprechen Kugeln, deren flüssiger Inhalt zum Teil geschwunden ist und deren Wand sich daher retrahiert hat (wie ein zum Teil entleerter Gummiball, den der Finger eingedrückt hat). Andere sind geplatzt und stellen einen unterbrochenen Kreis dar, von dessen ursprünglichen Inhalt nur noch einige punktförmige Körnchen vorhanden sind.

Da wir bei Infektionskrankheiten Vermehrungserscheinungen der Infektionserreger zu beobachten gewöhnt sind, diese aber bei dem von mir beschriebenen Prozesse fast vollständig fehlen, war es notwendig zu untersuchen, wie sich bei sonst gleicher Versuchsanordnung das tierische Gewebe abgetöteten Sporen gegenüber verhält.

Wir verdanken Lode (24) eine sehr eingehende Untersuchung über die Abtötungsbedingungen des Aspergillus fumigatus. Er hat nachweisen können, daß die Sporen nur eine geringe



Widerstandsfähigkeit besitzen und daß sie durch feuchte Hitze, Alkohol und Alkalien (nicht aber durch Säuren) relativ leicht vernichtet werden.

Ich benutzte die ersten beiden der von ihm beschriebenen Methoden zur Abtötung der Sporen und als ein weiteres Verfahren trockene Hitze. Kochen der Sporen während einer Stunde, Einbringung in 96%igem Alkohol für zwei bis drei Tage und Erwärmung bei 120 Grad während zwanzig Minuten bedingten Wachstumsunfähigkeit der Sporen auf Glykose-Agar. Mikroskopisch sahen die Sporen nach solcher Behandlung nicht stark verändert aus. Je nach dem Verfahren waren sie nach Form und Struktur normal oder gequollen oder geschrumpft oder auch halbmondförmig.

Die Einspritzung sehr konzentrierter Emulsionen so getöteter Sporen ergab immer negative Resultate (mit scheinbarer Ausnahme eines Versuches, wobei die Kultur dann ergab, daß die Abtötung nicht ganz gelungen war). Einige Stunden nach der Inokulation war die Haut wieder normal und blieb so. Im subkutanen Bindegewebe fand sich eine minimale, kaum hirsekorngroße Verhärtung, die sich zwischen den Fingern rollen ließ und nach einiger Zeit verschwand.

Solche Herde wurden exzidiert; sie erschienen makroskopisch wie dunkelgrüne Körnchen im Bindegewebe, mit mäßiger Gefäßinjektion in der Umgebung. Mikroskopisch war das Bild folgendes: Mitten im normal erscheinenden Gewebe lag eine Menge von großen rundlichen, zum Teil dicht aneinandergepreßten, zum Teil auch freiliegenden Gebilden, und um diese vereinzelte Sporen und wenige Leukozyten. Bei näherer Untersuchung erwiesen sich diese runden und ovalen Körper als Makrophagen, deren Protoplasma dicht zusammengepreßte Sporen in verschiedenen Degenerationszuständen, auch in Halbmondform, enthielten. Der runde kleine Kern dieser Zellen war an der Peripherie der Zellen zu finden und zeigte mehr oder weniger starke, wohl durch den Druck bedingte Veränderungen (siehe Fig. 2). Da diese Zellen doch nur tote Sporen enthalten können und da sie den Makrophagen, die wir in der Abszeßwand nach Einspritzung lebender Sporen gefunden

haben, ganz analog sind, liegt es sehr nahe beide zu identifizieren und von den letzteren anzunehmen, daß sie an der Fortschaffung der toten Sporen beteiligt sind. In dieser Annahme wurde ich durch das Präparat eines Abszesses bestärkt, der durch eine Mischung von lebenden und toten Sporen hervorgerufen wurde. Die Geschwulst wurde 10 Tage nach der Einspritzung exzidiert. In der Mitte wie gewöhnlich im subkutanen Bindegewebe lag der Abszeß mit einem Granulationswall und einer fibrösen Kapsel. Aber in der Granulationsschicht, wie sie sich stets zwischen Kapsel und Eiterung fand, lagen massenhaft Makrophagen, Riesenzellen aller Art, die mit Sporen gefüllt waren, während in der Mitte die Eiteransammlung mit den darin schwimmenden, augenscheinlich den lebenden Sporen vorhanden war. Hier waren also beide Prozesse räumlich getrennt im gleichen Gewebe zu beobachten, einerseits die Fortschaffung der toten Sporen durch die Makrophagen, andererseits die Eiterbildung durch die lebenden.

In der oben besprochenen Literatur über den Aspergillus fumigatus wird Eiterung relativ selten erwähnt; von verschiedenen Autoren, unter anderen Baumgarten (25), wird ihr Vorkommen sogar geleugnet. Die entzündungserregende Wirkung dieser Pilze wird sowohl bei den Tierversuchen, als bei den Untersuchungen über die primäre, spontane Ansiedlung des Aspergillus von allen Autoren anerkannt.

In der pathologischen Mykologie sind solche von sonst saprophytischen Pilzen bedingte Eiterungen eine bekannte Tatsache. Wenn ich hier von den Streptotricheen und gewissen Oidiumarten absehe, so ist es Stooss (26) und Grasset (27) gelungen, mit Soor-Einspritzungen im subkutanen Bindegewebe Abszesse zu erzeugen, welche mit den meinigen gewisse Analogien darbieten.

Über die Deutung der Aspergillus-Entzündung und ihre spezielleren Eigenschaften gehen die Meinungen auseinander.

Schon Grohe und Block betrachteten bei ihren ersten intramuskulären und intraperitonealen Einspritzungen von Sporen diese, resp.

die Pilze überhaupt als heftige Entzündungserreger. Von Eiterung aber ist nicht die Rede. Die einzelnen Krankheitsherde, welche in den verschiedenen Bauchorganen auftraten, sind als Tuberkel beschrieben mit zentraler Nekrose und mehr oder weniger ausgesprochener Myzelbildung, umgeben von einer zirkumskripten Entzündungszone. Auch Grawitz sah, abgesehen von der starken Eiterung, die er bei subkutaner Einspritzung von Sporen bekam und welche, wie ich schon bemerkt habe, wahrscheinlich auf Verunreinigung mit Bakterien beruhte, eine reaktive Entzündung, welche die Hyphen zum Absterben bringt, während Kaufmann (28) die verschiedenen Produkte als mikroskopisch kleine Tuberkel und Granulationstumoren ansah.

Ribbert hat eingehende Versuche mit Aspergillus fumigatus und Aspergillus flarescens gemacht und speziell das Schicksal der Pilze und ihren Untergang im Organismus studiert. Ich zitiere seine Schlußfolgerungen wörtlich: „Nach Einspritzung in eine Mesenterial- (oder in eine Ohr-)Vene werden die einzelnen Keime sehr bald von Leukozyten dicht umgeben, gelangen im Innern der so entstehenden Knötchen nur zu einem kümmerlichen Wachstum und werden nach etwa zwei Tagen von epithelialen Riesenzellen aufgenommen, in denen sie schließlich unsichtbar werden. Nach Injektion großer Mengen von Sporen werden viele derselben in ähnlicher Weise, viele andere, zumal wenn sie haufenweise zusammenliegen, nur in geringem Umfange, wieder andere anfänglich gar nicht von Zellen eingeschlossen. Und vorwiegend gerade diese mit wenig entwickelter Hülle versehenen oder ganz frei liegenden Keime kommen zu einer mehr oder weniger ausgeprägten regelrechten Sprossung, die sehr rasch fortschreitet, so daß die weiterhin sich auch hier einstellende zellige Umhüllung nicht immer gleichen Schritt hält, und auf diese Weise manche Fäden in nicht infiltriertes Lebergewebe vorragen."

In anderen Organen wie z. B. der Lunge hat Ribbert ganz das gleiche beobachten können. Er sah nämlich bei Einspritzung von großen Mengen Sporen ihre Anhäufung in den Kapillaren und in den Allveolen und die Keimung einer Anzahl dieser Organismen. „Die ausgekeimten Sporen," bemerkt er am Schluß, „werden erst spät, nachdem häufig gleichfalls an Stelle der normalen Entwicklung eine Aussendung von Strahlen getreten war, von Riesenzellen aufgenommen; die zu umfangreicheren Fäden ausgewachsenen blieben während der Beobachtungszeit überhaupt nur von Rundzellen umgeben." Auch hier handelt es sich also augenscheinlich mehr um eine produktive Entzündung.

Wir finden analoge Schlüsse in den experimentellen Arbeiten von Chantemesse, Dieulafoy und Widal (29). In den Lungen von Tauben, denen sie Aspergillussporen intravenös einspritzten, wurde histologisch eine große Ähnlichkeit mit bazillären Tuberkeln gefunden. Allerdings waren die Knötchen an der Peripherie von Riesenzellen umgeben. Am Anfang sieht man eine Ansammlung von Leukozyten oder von epithelioiden Zellen um einen oder mehrere Myzelfäden. In älteren Granulationen ist ein Myzelfilz von Riesenzellen umgeben. In gewissen Fällen



besteht der Tuberkel aus einer einzigen Riesenzelle, welche eine Myzelverzweigung in mehr oder weniger verdautem Zustand enthält. Einige Tuberkel sind fibrös umgewandelt und enthalten in ihrer Mitte Spuren von Myzel. In der Umgebung dieser Tuberkel notieren die Autoren eine Leukozyteninfiltration, die sich bis zu den Alveolen erstreckt, und pneumonische Herde mit zahlreichen erweiterten, mit weißen oder roten Blutkörperchen gefüllten Gefäßen.

Boyce (30) gibt eine eingehende Beschreibung eines Aspergillus-Herdes eines an Herzkrankheit gestorbenen Kindes. Die Läsion hatte die bekannte für Aspergilluserkrankung als charakteristisch angesehene Struktur und enthielt weiße Körperchen. In das Gewebe hatte der in den Alveolen fruktifizierende Pilz Myzelfäden geschickt und war wahrscheinlich durch die Luftwege in die Nachbarschaft verschleppt worden. In den Alveolen Anhäufung von Fibrin und Blutkörperchen, im Herde selbst Nekrose und leukozytäre Infiltration. Der Herd war von einer breiten pneumonischen Zone umgeben. Was dem Verfasser am meisten auffiel, war das Vorkommen von Makrophagen in der unmittelbaren Nähe der Hyphen, welche von ihnen zum Teil aufgenommen, zum Teil nur umwachsen wurden. Der Autor lenkt speziell die Aufmerksamkeit auf die Pseudotuberkel, welche in dem hepatisierten Gewebe vorhanden waren. Sie sahen nierenförmig aus und waren von alternierenden Schichten von mehr oder weniger dichten Zonen von Hyphen gebildet, die am Hilus fächerartig ausstrahlten.

Nach Dubreuilh (31), der in einem Sammelreferat die bislang bekannten Aspergillosefälle und ihre pathologisch-anatomischen Erscheinungen zusammenstellte, sind stets zwei Stadien zu unterscheiden, eine Degeneration und Nekrose des Gewebes und eine entzündliche Reaktion, die zum Untergang der Pilze und zur Resorption des ganzen nekrotischen Herdes führt.

In dem Falle Ernsts (32) mit hochgradigen Veränderungen der Nieren bei einer Bronchomykose will Verfasser die Veränderungen dieser Organe auf die Wirkung des Aspergillus zurückführen, weil das Vorkommen von nekrotischen Herden mit einem Hof von Leukozyten für diese Pilzart pathognomonisch sei. Nach der Beschreibung dieses Befundes sagt er nebenbei, daß er nicht den Eindruck einer gewöhnlichen Eiterung gehabt hat.

Wir kommen jetzt zu den Arbeiten von Rénon, welchem wir eine erschöpfende Monographie über Aspergillose bis zum Jahre 1896 verdanken. Als Schüler Dieulafoys will er nur den Tuberkel als die typische Form von Gewebsreaktion bei allen von ihm und anderen untersuchten Fällen, sowohl experimentellen wie spontanen, anerkennen. Er nennt ihn „Aspergillome“ oder „Tubercule aspergillaire“. Um ihn zu charakterisieren, zitiert er die oben erwähnten Arbeiten von Ribbert und Chantemesse, zu welchen er nur wenig hinzuzufügen hat. Zweimal aber findet man bei ihm die Beschreibung eines Prozesses, den er „Verkäsung“ nennt, der aber nach meiner Meinung viel eher als Abszeßbildung

aufzufassen wäre: in der Wand des Coecums bei einem Kaninchen und in einem Herd der Wirbelsäule, wo in der Höhe eines Discus intervertebralis zwei erbsengroße Abszesse sich befanden. Eine genauere Beschreibung der Entzündungsvorgänge gibt der Autor nicht.

Obici beschreibt nach zahlreichen Versuchen seine Befunde in den verschiedenen Organen folgendermaßen: in der Lunge war eine Infiltration mit Leukozyten und zahlreichen Riesenzellen und eine ringförmige Abschuppung in den Alveolen vorhanden. Die Leberzellen waren fettig degeneriert, nekrobiotisch; in der Umgebung unregelmäßig angeordnete Riesenzellen, welche ein Zentrum von Epithelioidzellen einschlossen. Im Unterhautzellgewebe fehlte, wie ich schon erwähnte, jede Eiterung, es war nur eine kleinzellige Infiltration um die Sporenherde zu konstatieren. An einer infiltrierten Platte an der Einstichstelle im Peritoneum war eine Adhärenz mit dem Darm vorhanden. Sie bestand aus neugebildetem Bindegewebe mit spindelförmigen und runden Zellen und einer starken kleinzelligen Infiltration.

Ziemlich ähnlich sind die Befunde Rothwells. Die Herde der Abdominal-Organe waren aus Epithelioiden, Riesenzellen und polynukleären Leukozyten zusammengesetzt. Die epithelioiden Zellen umgaben in Form einer Pseudokapsel die Leukozytenansammlungen, während die Riesenzellen unregelmäßig im Gewebe verteilt waren. Viele von diesen zeigten Phagozytose. Die Leukozyten waren in einem Degenerationszustande und es entstand dadurch das Bild einer hyalinen, fettigen und fibrinoiden Umwandlung des Gewebes. Die Sporen lagen alle in den leukozytären Herden, mehr oder weniger verändert oder keimend. In den Mesenterialdrüsen notiert Verfasser eine Proliferation des glandulären Endothels und des fibrösen Gewebes mit epithelioiden, mono- und polynukleären und Riesenzellen. Das fibröse Gewebe lag an der Peripherie.

Bei seinen Versuchen an der Haut wurden wie schon erwähnt, neben Nekrose der Ohrknorpelsubstanz epithelioide Zellen und Leukozyten konstatiert.

Zum Schlusse macht Rothwell folgende Bemerkungen über die Pathogenese dieser Tuberkel: Durch Proliferation des Bindegewebes entstehen die epithelioiden Zellen, in einem weiteren Stadium die Riesenzellen an der Peripherie. In anderen Fällen wird fibröses Gewebe gebildet. Die Anschauung des Verfassers stimmt mit der meinigen insofern überein, als auch nach ihm die Heftigkeit der Gewebsreaktion in direktem Verhältnisse zu der Zahl der vorhandenen Sporen steht.

Hochheim (83) fand bei einem an Lungentuberkulose gestorbenen Patienten in dem affizierten Organe Herde von Aspergillose, die ziemlich tief in das Gewebe eingedrungen waren. Die Herde, in deren Zentrum er Myzel, Kernzerfall der Zellen eines Exsudates und ziemlich reichlich Pigment konstatierte, waren von einer dicken Schicht von Bindegewebe mit zahlreichen gefüllten Blutgefäßen umgeben. Auf der Wand dieser kapselartigen Bildung fanden sich Gewebswucherungen mit Zellen verschiedener Art, zum Teil mit bläschenförmigen Kernen, von mehr oder



weniger zahlreichen Gefäßen durchzogen. Auch bei seinen Tierversuchen (vorherige Gewebsschädigung durch Einspritzung von 10% Acidum lacticum ins Parenchym der Lunge und direkte Einbringung einer großen Menge von Sporen) konstatierte H. einen abzeßähnlichen Zerfall und in der Peripherie Bindegewebsbündel. In der Leber wurden nach Inokulation der Sporen in den Blutkreislauf epithelioide, lymphoide und Riesenzellen gefunden, in der Niere nur Abszeßbildung und keine Nekrose. Sowohl bei der intravenösen als auch bei der Einverleibung durch Inhalation können die Sporen, wenn sie in die Lungen gelangen, zur Abszedierung führen, besonders aber bei der ersten Methode. Wie Ribbert schließt Verfasser, daß der Untergang der Pilzorgane durch reaktive Ansammlung von Rundzellen und Wucherung der Alveolarzellen bedingt wird.

Ich zitiere zum Schluß noch die Versuche, welche Ballin (34) vorgenommen hat, um die Inhalationstheorie bei der Tuberkuloseinfektion zu begründen. Zahlreiche Versuche mit Aspergillus fumigatus und niger und mit Pennicillium glaucum erbrachten den Beweis, daß die Sporen bis in die Alveolen eindringen und dort eine Infiltration mit weißen Blutkörperchen, die auch phagozytäre Eigenschaften hatten, hervorrufen können.

Über die zahlreichen bekannten Fälle, in denen Aspergillus fumigatus sich in den verschiedenen mit der Außenwelt kommunizierenden Höhlen, wie Nase, Kieferhöhle, gelegentlich ansiedeln kann und nach der Meinung sämtlicher Autoren rein saprophytisch und mit sehr geringer Reaktion des Gewebes wuchert, will ich nicht referieren. Nur eine interessante Erkrankung möchte ich noch kurz erwähnen, welche in der Kornea bei Infektion mit Aspergillus entsteht. Die anatomischen Veränderungen, welche dabei von Leber (35), Uhthoff (36) und Fuchs (37) beschrieben wurden, stimmen im wesentlichen überein, so daß ich sie zusammenfassen kann. Ziemlich rasch nach dem Trauma oder nach dem Eindringen mit Sporen behafteter Fremdkörper entstehen Erscheinungen in Form von Ziliarreizung, Ulzeration, Nekrose und Eiterung (Hypopyon).

In Fuchs' Fall wurden folgende anatomische Veränderungen konstatiert: Eine obere rauhe Schicht, an der das Epithel verschwunden war und von der Myzelfäden in die Tiefe ausstrahlten, dann eine Schicht von nekrotischem Gewebe mit Detritus und Eiterkörperchen, weiter unten an der Grenze des gesunden Gewebes desquamierte, mit Leukozyten vermischte epitheliale Zellen. Die Entstehung der Eiterung des Hypopyons wird von Baumgarten nicht auf die Wirkung des Aspergillus zurückgeführt, sondern auf die Beimischung pyogener Mikroorganismen. Wie schon gesagt, leugnet dieser Autor jede Eiterung bei Aspergillusinfektion. Die Nierenherde bei generalisierter Invasion sind nach ihm den miliaren Abszessen oder Tuberkeln ähnlich, aber unterscheiden sich von den Abszessen dadurch, daß das Grundgewebe erhalten bleibt und nicht wie bei den Abszessen verflüssigt wird. Auch eine Wucherung der fixen Gewebszellen kommt nach ihm nicht zustande, im Gegenteil unterliegen sie

einer Degeneration und die Heilung findet nach Resorption der abgestorbenen Elemente durch Narbenbildung statt.

Aus dieser Übersicht ist leicht zu ersehen, daß der Aspergillus in allen Organen, in denen er sich selbst nur für kurze Zeit ansiedelt, eine wenn auch nur geringe Entzündung hervorruft. Ebenso ist es klar, daß die meisten Autoren, welche speziell die Einwirkung der Sporen studiert haben (Ribbert, Rothwell, Obici, Hochheim, Ballin), eine Eiterung oder sogar eine Abszedierung oder in den leichten Fällen nur eine Leukozyteninfiltration fanden, während die anderen pathologischen Prozesse, wie Tuberkel- und Granulationsbildung, allem Anschein nach durch das Vorhandensein von Myzel bedingt wurden. Die daraufhin sich aufdrängende Frage, ob denn ein prinzipieller Unterschied zwischen der Einwirkung der Sporen und der des Myzels auf die Gewebe bestehe, suchte ich durch meine relativ sehr einfache Versuchsanordnung zu entscheiden, indem ich in analoger Weise wie Sporen Aspergillus-Myzel in die Subkutis injizierte.

Von einer ganz frischen Kultur, welche am Abend auf Glykose-Bouillon gesät wurde und am nächsten Morgen einen weißen, noch kaum fruktifizierenden Rasen bildete, entnahm ich die kleinen, in der Flüssigkeit verteilten, weißen Myzelmassen und legte sie in physiologische Kochsalzlösung. Diese Myzelien erschienen im Mikroskop rosettenartig; von einem Zentrum, welches von einem oder mehreren Sporen gebildet war, strahlten nach allen Seiten feine, verzweigte Fäden aus. Sechs bis acht dieser kleinen Kulturen wurden in gewohnter Weise in 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung unter die Abdominalhaut von Meerschweinchen injiziert.

Am nächsten Tage fand sich an der injizierten Stelle eine deutliche Infiltration, welche jedoch viel zirkumskripter war als zu der gleichen Zeit nach der Sporeninjektion und sich ziemlich derb anfühlte. An den folgenden Tagen wuchs diese Infiltration weiter, aber man hatte klinisch immer mehr den Eindruck einer Knotenbildung, nicht einer Abszedierung — so derb war der kleine Tumor mit seiner



scharfen Umgrenzung geworden. Nach 6 Tagen erreichten die entzündlichen Geschwülste eine je nach der Menge der eingeführten Myzelien von Kleinerbsen- bis Kleinhaselnuß wechselnde Größe. Von gleichalterigen Sporenabszessen unterschieden sie sich durch ihre derbe Konsistenz, ihre scharfe Absetzung und durch das Fehlen jeder Fluktuation. Sie schienen auch tiefer im Gewebe zu liegen, da sie auf der Unterlage nur wenig verschieblich waren. Nachdem dieser Prozeß am sechsten Tage seinen Höhepunkt erreicht hatte, ging er in der folgenden Zeit auffallend rapid zurück und 10 bis 12 Tage nach der Inokulation war eine so vollständige Restitutio ad integrum eingetreten, daß keine Spur von Infiltration mehr nachzuweisen war. Ich habe solche Tumoren nach 1, 3 und 6 Tagen exzidiert und konnte folgende histologische Veränderungen feststellen.

Am ersten Tage nach der Inokulation sieht man ziemlich tief im subkutanen Gewebe das Depot in Form einer länglichen Höhle, die wellenförmig horizontal verläuft. Die Mitte dieser Höhle wird von einer lockeren Masse von Eiterkörperchen, Myzelfäden, nekrotischem Material, Fibrin ausgefüllt. Rings um diesen Raum findet sich ein breiter, regelmäßiger Wall von Leukozyten, zerfallenen Myzelstücken und amorphem Detritus. Cutis und Epithel sind normal, ödematöse Schwellung ist nur mäßig und das leukozytenreiche Exsudat wenig ausgedehnt. Man sieht also hier, daß sich schon sehr früh eine Abszedierung vorbereitet. Bis jetzt ist der Inhalt noch ziemlich serös und dünn. Am dritten Tage erkennt man in einem Schnitt, der die langgestreckte Höhle vollständig (ebenfalls tief im subkutanen Gewebe) enthält, zwei verschiedene Partien. An einer Seite, welche dem Ende des Kanals zu entsprechen scheint, hat sich ein deutlicher Abszeß mit auffallend starker Eiteransammlung gebildet. Nach der anderen Seite geht der Abszeß in eine starke Infiltration mit Leukozyten über, welche bis zur Cutis reicht und an das Bild der ersten Tage der Sporenentzündung erinnert. Im Abszesse selbst ist nichts anderes zu konstatieren als in den Sporenabszessen. Die Myzelfäden liegen in sehr spärlicher Zahl im Eiter; in manchen Präparaten sind sie gar nicht zu finden. Eine Kapselbildung ist nicht zu konstatieren. Nur an den infiltrierten Partien sieht man eine Zellproliferation im umgebenden Gewebe und auch schon die Andeutung einer fibrösen Umwandlung. Bei den Schnitten, welche nach sechs Tagen gemacht wurden, fällt zunächst die außerordentliche Ausdehnung auf, die das Granulationsgewebe schon gewonnen hat, im Verhältnis zu der noch geringen Eiteransammlung. Hier scheinen die Rollen umgekehrt zu sein. Während bei den Sporenabszessen die Eiterung von einem relativ schmalen Saum von Granulationsgewebe umrandet war, nimmt hier die bindegewebige Preliferation

dreimal mehr Raum ein als der Abszeß. Dieser liegt in der Mitte, in regelmäßig runder Form, und wird von einem dicken Eiter gebildet, in welchem man lange suchen muß, um die sehr spärlichen, zerfaserten, kümmerlichen Myzelstückchen zu finden. Die Wand des Abszesses ist ganz glatt und zeigt nicht die Zellwucherung, welche bei den Sporenabszessen von der Peripherie in die Eiterung eindringt. Im ganzen zeigt diese schon fibrös gewordene Kapsel eine viel höhere Organisation. Sie wird gebildet von neuem Bindegewebe mit Spindelzellen in großer Zahl, Fibrillen, Kapillaren in geringer Zahl und einigen seltenen Riesenzellen, die entfernt vom Eiterherde liegen. Die Proliferation des Gewebes hat schon zu dieser Zeit einen viel höheren Grad erreicht als bei den gleichalterigen Sporenabszessen. Augenscheinlich ist hier ein schon ziemlich weit vorgeschrittener Heilungsprozeß vorhanden, von dem zu erwarten ist, daß er durch weitere Wucherung der Kapsel und Resorption des Eiters zum Abschluß kommen wird.

Die letzten Präparate aus der Periode, wenn klinisch kaum mehr etwas zu konstatieren ist, zeigen ein weniger buntes Bild als bei den Sporenabszessen; Riesen-, epithelioide Zellen und Makrophagen treten nicht so reichlich auf.

Bei dem Vergleich der Resultate der Myzel- und der Sporeninokulation ergibt sich, daß beide zwar im Prinzipe gleich, aus Eiterungs- und Proliferationsprozessen zusammengesetzt sind, daß aber gewisse Differenzen in bezug auf den Verlauf und auf den Grad und die Form der Veränderungen bestehen. Die rapidere Entwicklung, das frühe Auftreten der Abszesse, das Fehlen des Anfangsödems und der ausgebreiteten Leukozytenauswanderung charakterisieren die Myzel-Injektion. Das letzt erwähnte Phänomen möchte ich auf Differenzen in der Verteilung der injizierten Pilzbestandteile zurückführen. Die Myzelien bleiben im Stichkanal, respektive an der Stelle des Depots liegen und bedingen nur an Ort und Stelle eine Entzündung. Von den Sporen wird jedenfalls ein nicht unbeträchtlicher Teil in die Gewebsspalten eingepreßt und dort von den Leukozyten aufgenommen. Der schnellere Verlauf der Myzelinokulationen (15—20 Tage im Gegensatz zu vielen Wochen bei den Sporen) ist wohl zweifellos auf die geringere Widerstandsfähigkeit des pathogenen Agens zurückzuführen, welches bereits nach 6 Tagen nicht mehr zu finden ist. Das ist schon Kaufmann, Rothwell, Ribbert und Renon aufgefallen. Endlich ist noch einmal



die geringere Neigung zur Abszeßbildung, die größere zur proliferativen Entzündung bei den Myzelien hervorzuheben. Doch ist, wie aus den Berichten hervorgeht, auch bei den Myzel-Inokulationen von einer auch nur einigermaßen typischen Tuberkelbildung, wie sie speziell von französischen Autoren beschrieben wird, nicht die Rede.

Trotzdem möchte ich annehmen, daß es sich bei allen Prozessen, welche bei Aspergillus-Invasion im Gewebe beobachtet worden sind, im wesentlichen nur um quantitative Differenzen handelt. Man muß dabei berücksichtigen, daß die von mir experimentell erzeugten Krankheitsherde durch relativ große Mengen Sporen resp. Myzel zustande gekommen sind (auch wenn ich mit dünner Emulsion arbeitete), welche an einer umschriebenen Stelle konzentriert wirken konnten. In dieser Beziehung sind meine Versuche mit den Lungeneinspritzungen Hochheims zu vergleichen. Im Gegensatz dazu kommen bei der hämatogenen und Inhalationsapplikation die Sporen oder Myzelien an jeder einzelnen Stelle in geringer Menge zur Einwirkung, und werden daher nur relativ unbedeutende örtliche Reaktionserscheinungen bedingen. Nach der Literatur und nach meinen eigenen Beobachtungen kann man sagen, daß bei sehr spärlichen Pilzelementen nur eine Leukozytenauswanderung zustande kommt. Finden die Sporen einen günstigen Nährboden, so daß sie auskeimen können, so treten die Proliferationsvorgänge in den Vordergrund, ohne daß eine Eiterung zu resultieren braucht. Letztere entsteht erst bei massiger Ansammlung, gleichviel wie diese entsteht (durch immer wiederholte Aspiration wie bei den erwähnten Versuchen französischer Autoren oder durch Transport innerhalb der Luftwege von einer Stelle zur andern oder durch unmittelbare Einbringung wie in meinen Versuchen).

Wenn man neben der Zahl der Pilzelemente noch die Differenzen in den verschiedenen von ihnen invadierten Geweben und wenn man auf Grund meiner Beschreibung die verschiedenen Stadien des entzündlichen Prozesses und das gesamte histologische Material in der Literatur berücksichtigt, so wird man zu der Überzeugung gelangen, daß

die Aspergillus-Erkrankung histologisch nicht typisch ist, sondern vielmehr alle Faktoren der entzündlichen Reaktionsvorgänge umfaßt, welche durch Variationen in ihrer Intensität und in ihren Kombinationen zu anscheinend so verschiedenen Resultaten führen. Es ist das ja übrigens nichts anderes als was wir bei spezifischen Infektionskrankheiten wie bei Tuberkulose und Syphilis sehen, wo die Reaktion des Gewebes ebenfalls von unbedeutender Infiltration bis zu Granulationsbildung und Vereiterung, ja auch Nekrose geht.

Die Frage, worauf die pathogenen Wirkungen der Myzelpilze beruhen, ist im Laufe der Jahre viel diskutiert worden.

Sie wird schon bei den ersten Experimenten, die Kaufmann in Lyon machte, erörtert, und zwar möchte er speziell den rapiden Tod, der bekanntlich wenige Tage nach der intravenösen Injektion eintritt, erklärt wissen. In der Diskussion, welche dem Vortrage folgte, wurden verschiedene Meinungen geäußert, unter welchen uns die Chauveaus besonders interessiert. Der berühmte Tierarzt glaubte, daß bei der Entwicklung des Myzels im Organismus ein Gift ausgeschieden wird, das die Tiere tötet. Zehn Jahre später meinte Kottliar (38) durch seine Experimente beweisen zu können, daß in den Nährlösungen der Kulturen kein Toxin vorhanden sei und daß der Tod durch die Myzeldurchwachsung der Organe und die durch sie bedingte Asphyxie erfolgt. Es existiert nach diesem Autor ein Gift weder in den Sporen noch im Myzel des Aspergillus fumigatus. Der gleichen Meinung ist Renon, und noch in der letzten Zeit kommt Sauton zu demselben Schluß, da es ihm mit einem besonderen Verfahren gelungen ist, den Aspergillus niger, dessen Ungiftigkeit von vielen Autoren anerkannt wird, zum Wachstum im Organismus zu bringen und den Tod der Versuchstiere dadurch hervorzurufen.

Auf der anderen Seite sieht Rothwell einen Beweis für die Giftwirkung in den Nierenblutungen, die er regelmäßig bei der Sektion der Tiere gesehen hat. Die ersten positiven Befunde eines Giftes im Aspergillus verdanken wir Ceni und Bestà (39). Diesen Autoren ist es gelungen, mit Alkohol und Äther ein Gift zu extrahieren, welches, Tieren eingespritzt, immer tetanische krampfartige Erscheinungen hervorruft, die mit dem klinischen Bild bei parathyreoidektomierten Tieren verglichen werden können. Nach 20 bis 30 Minuten, manchmal auch nach längerer Zeit, sterben die Tiere. Über die Natur des Giftes geben die Autoren keine Auskunft. Es soll nur in den Sporen des Pilzes enthalten sein und erst bei älteren, gut fruktifizierenden Kulturen nachweisbar werden. Die Beschaffenheit des Nährmaterials hat keinen Einfluß auf sein Vorhanden-

sein, wohl aber ist es um so reichlicher vorhanden, je mehr die Sporen an Zahl die Myzelien überwiegen. Es verliert an der Luft in kurzer Zeit seine Toxität, dagegen bleibt es bei längerem Kochen und bei Alkoholeinwirkung erhalten. In einer zweiten Mitteilung machen C. und B. auf die Verschiedenheit der Intensität des Giftes je nach den Jahreszeiten aufmerksam und führen dieses Phänomen auf gewisse cosmo-tellurische Einflüsse zurück. Sie kommen zu dem Schlusse, daß die Sporen zwei verschiedene Gifte enthalten: das eine tetanische Symptome und Konvulsionen hervorrufend, in Alkohol und Äther extrahierbar, mit den Jahreszeiten wechselnd; das zweite nicht in Alkohol und Äther extrahierbar, fest an das Protoplasma der Pilze gebunden, erst in Wirkung tretend, wenn man die Sporen in die Blutbahn einbringt. Bodin und Gauthier (40) haben in der Raulinschen Flüssigkeit, welche als Nährboden für ihre Kulturen dient, ein Toxin gefunden, das bei Tieren die gleichen Nervenstörungen und nach kurzer Zeit den Tod bedingt. Dieses Toxin wurde erst in 12 Tage alten Kulturen angetroffen und ist gegen Hitze recht resistent, doch wird es bei hohen Temperaturen bald abgeschwächt. Sechs Jahre später wurden diese Experimente von Bodin und Lenormand (41) ergänzt und präzisiert. Wie Ceni und Besta kommen diese Autoren zu dem Schluß, daß es zwei verschiedene Giftstoffe gibt, welche beide gleich lebensgefährlich sind, sich aber in ihrer Wirkung auf das Nervensystem unterscheiden, indem das erste tetanische Konvulsionen bedingt, das zweite lähmend wirkt. Beide töten die Tiere sehr schnell (in 1 bis 2 Stunden). Über die spezielleren Eigenschaften dieser von den Autoren zu den Lipoiden gerechneten Gifte muß ich auf das sehr interessante Original verweisen.

Auch Otto hat eine giftige Substanz mit dem gleichen Verfahren wie Ceni und Besta extrahieren können, deren pathogene Wirkung mit der von Bodin beschriebenen übereinstimmt. Otto betont, daß der Sporenextrakt allein viel weniger wirksam ist, als der der ganzen Kultur.

Auch aus meinen Befunden ergibt sich mit Notwendigkeit die Annahme einer Giftwirkung. Die ganze Reihe entzündlicher Erscheinungen kann nicht als blande Fremdkörperwirkung aufgefaßt werden. Der durch die giftigen Stoffe bedingte Prozeß ist so lange progredient, wie noch Giftstoffe von den Pilzelementen abgegeben werden. Die dann noch übrig bleibenden, sich oft auch morphologisch als leere Kapseln von verschiedener Form manifestierenden Reste der Pilzkörper werden durch Phagozyten aufgenommen und weggeschafft. Damit ist der Evolutionsprozeß beendigt und es beginnt die durch Giftstoffe nicht mehr gestörte Resorption. Ich habe schon oben betont, daß die Differenz zwischen Myzel- und Sporenwirkung durch die verschiedene

Beschaffenheit beider Elemente zu erklären ist. Durch die festere Konsistenz der Sporen werden diese langsamer ausgelaugt werden und ihre Wirkung dauert darum länger. Bei den Myzelien kommt das Gift schneller, aber auch nur für entsprechend kürzere Zeit zur Wirkung.

Wenn also diese lokalen Erscheinungen auf Giftwirkung zurückzuführen sind, so gilt das ebenso für die letalen Wirkungen bei den hämatogenen Applikationen. Der rapide Verlauf (meist trat auch in meinen Versuchen der Tod nach zwei bis drei Tagen auf), die nervösen Erscheinungen, die akute Abmagerung sprechen mehr für Vergiftung als für Organerkrankung. Wenngleich nicht zu leugnen ist, daß die Pilzdurchwachsung in Organen wie Leber und Niere, auch mit in Betracht kommen kann, so kann sie doch nicht die wesentlichste Rolle bei diesem schweren Krankheitsbild spielen. Es ist gewiß auch anderen Experimentatoren ebenso wie mir aufgefallen, daß bei der Sektion der nach intravenöser Aspergillus-Injektion gestorbenen Tiere makroskopisch und mikroskopisch auffallend wenig in den Organen zu finden ist. Das Paremchyn der im ganzen etwas vergrößerten Nieren ist, von einzelnen Herden abgesehen, normal. Dagegen kann man gewiß annehmen, daß bei diesen akuten Vergiftungen die Keimung der Sporen insofern eine Rolle spielt, als das frisch gebildete Myzel schnell wieder zugrunde geht und so die Giftwirkung vervielfacht wird.

Auch die selteneren Fälle mit protrahiertem, manchmal wochenlangem Verlauf lassen sich noch in analoger Weise erklären. Bald mag die Pilzauskeimung unbedeutender, bald die Widerstandsfähigkeit der Tiere größer sein.

Meine Versuche, das Gift nach den von Ceni und Besta und von Bodin angegebenen Methoden zu extrahieren, haben bisher negative Resultate gehabt. Kulturflüssigkeit oder Extrakte führten nicht zu den beschriebenen nervösen Störungen. Auch nach subkutaner Injektion kam es nie zu einer erheblichen Entzündung, wohl aber zur Entstehung kleiner derber Tumoren, deren mikroskopische Untersuchung den Bau einer Granulationsgeschwulst mit zahlreichen epithelioiden und Riesenzellen ergab. Das



spricht jedenfalls für das Vorhandensein toxischer respektive endotoxischer Stoffe.

Differenzen in bezug auf die Jahreszeit (siehe oben) habe ich nicht gefunden, da meine Resultate im Sommer und Winter die gleichen waren. Die entzündungserregende Substanz ist nach meinen Untersuchungen auch schon im ganz jungen (nach zwölfstündiger Kultur) noch nicht fruktifizierenden Myzel vorhanden. Naturgemäß findet sie sich in älteren, reichlich Fruchtträger und Sporen enthaltendem Material in größerer Menge und ist leichter nachzuweisen.

Zum Schluß muß ich noch in aller Kürze die allgemein-pathologisch interessante Frage diskutieren, ob es sich bei den von mir beschriebenen lokalen Affektionen und bei der Aspergillose im allgemeinen um eine Infektionskrankheit handelt. In der Literatur wird das vielfach ohne weiteres vorausgesetzt. So stellt z. B. Bodin (42) die Aspergillus-Erkrankungen in eine Gruppe mit Aktinomykose und Sporotrichose und vergleicht nicht bloß diese drei Prozesse miteinander, sondern auch noch Tuberkulose und Lues mit ihnen. So berechtigt das auch vom rein pathologisch-anatomischen Standpunkte sein mag (siehe oben), so wenig geht es doch an, aus Analogien in den anatomischen Befunden auf ätiologische und pathogenetische Analogien zu schließen. Der Ausdruck „Fremdkörpertuberkel" weist ja auf die Unzulässigkeit einer solchen Analogisierung hin. Schon Lichtheim hat in seiner Arbeit über pathogene Mukorineen darauf aufmerksam gemacht, daß diese Pilze mit den pathogenen Bakterien zwar gewisse Eigenschaften gemein haben, wie die Pathogenität für gewisse Tiere, die Unschädlichkeit für andere, daß sie aber im Körper nicht zur Fruktifikation, resp. zur Sporenbildung kommen und daß zur Entstehung einer allgemeinen Erkrankung die unmittelbare Einbringung in die Blutbahn notwendig ist.

Doch wären das keine ausschlaggebenden Gründe gegen die Auffassung der Schimmelpilzerkrankungen als Infektionskrankheiten, denn auch bei den Dermatomykosen finden sich auf der Haut die Fruktifikationsorgane nicht, und es

gibt auch manche bakterielle Infektionskrankheit, bei der die spontane Invasion des Organismus von den lokalen Herden aus nicht stattfindet. Das Wesen der Infektion besteht, wenn wir der wohl die allgemeine Anschauung wiedergebenden Definition von Wassermann (43) folgen, darin, daß ein lebendes vermehrungsfähiges Agens von außen in den Organismus eindringt, sich in diesem vermehrt und in ihm die Krankheit erzeugt. Wenn wir von diesem Standpunkte aus die Aspergillosen betrachten, so ist. da Eindringen von außen und Krankheitserzeugung zweifellos sind, die Hauptfrage die, ob wir von einer Vermehrung innerhalb des Organismus sprechen können.

Die Beantwortung dieser Frage muß wohl bei dem verschiedenen Material von Aspergillose verschieden ausfallen. Ich habe betont, daß in meinen Versuchen von Keimungsvorgängen der Sporen oder von Vermehrung der Myzelien meist nichts, oder wenn überhaupt etwas, dann nur sehr wenig nachzuweisen war. Speziell an den Sporen aber müßten auch nur einigermaßen erhebliche Wachstumsvorgänge natürlich ohne weiteres nachweisbar sein. Es resultiert also daraus zunächst der Eindruck, daß ich es nicht mit einer Infektion, sondern nur mit einer toxischen Fremdkörperwirkung zu tun hatte.

Im Gegensatz zu dieser Auffassung scheinen aber die Resultate mit abgetöteten Sporen zu stehen. Es ist speziell von den Tuberkelbazillen bekannt, daß sie auch nach Abtötung tuberkulöse Strukturen bedingen können, und daß diese „Nekrotuberkulose“ nur durch ihren Verlauf von der Tuberkulose unterschieden ist. Trotzdem wird man die erstere nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch nicht als Infektion bezeichnen können. Wenn jedoch ein Krankheitsprozeß durch lebende Erreger zustande kommt, durch abgetötete aber nicht wie in meinem Falle, so liegt es gewiß sehr nahe, eine Infektion anzunehmen, auch wenn der Nachweis der Vermehrung nicht gelingt. Aber auch das scheint mir nicht notwendig zu sein, denn man kann sich ja vorstellen, daß durch die Abtötung die Pilze ihrer entzündungs-



erregenden Eigenschaften beraubt werden können, u. zw. könnte das bei den verschiedenen von mir benutzten Abtötungsmethoden noch in verschiedener Weise zu erklären sein. Trockene Hitze und Alkohol könnte die Sporenmembran in ihrer Durchlässigkeit so verändern, daß die Auslaugung im Organismus nicht mehr eintritt und die Pilze nicht mehr irritierende, sondern relativ blande Fremdkörper sind. Beim Kochen könnten umgekehrt die toxischen Stoffe extrahiert werden. Man müßte diese Versuche noch mannigfach variieren, um zu sehen, ob sich nicht doch noch eine Methode der Abtötung finden läßt, bei welcher die toten Pilze die gleichen Reizwirkungen ausüben wie die lebenden.

Sind also die von mir erzeugten Entzündungsherde, trotzdem sie bisher nur durch lebende Pilze hervorgerufen werden konnten, doch nicht mit Sicherheit als wirkliche Infektionen im gewöhnlichen Sinne aufzufassen, so fragt es sich, wie weit wir die anderen Schimmelpilzerkrankungen als solche bezeichnen können. Auch dabei stoßen wir auf Schwierigkeiten.

Bei der Lungenaspergillose z. B. können die Pilze in einer Kaverne wuchern u. zw. nur deshalb, weil sie in ihr einen günstigen Nährboden finden. Das wäre noch keine Infektion, und wenn die Pilze dabei schädigend wirken, so wäre das mit der toxischen Wirkung von in abgestorbenem Material innerhalb des Organismus wuchernden Fäulnisbakterien zu vergleichen. Auch die Pseudotuberkulose der Taubenmäster und Haarkämmer kann durch immer wiederholte Aspiration von Pilzelementen ohne Vermehrung der letzteren erklärt werden, wie eine Anthrakose der Lungen. Wuchern aber die Pilze bei der Lungenaspergillose in lebendes Gewebe hinein, oder zeigen sie bei der experimentellen hämatogenen Einverleibung Keimungserscheinungen, durch welche, wie ich oben betont habe, die Giftwirkung gesteigert werden könnte, so wäre das nach der obigen Definition schon eine Infektion.

Wie so oft kommt man also auch hier zu Definitionsschwierigkeiten, wie sie uns besonders auf dem Grenzgebiete zwischen Vergiftung und Infektion bekannt sind. Ich er-

wähne gerade, weil es sich dabei auch um Myzelpilzerkrankungen handelt, zwei solche Beispiele: Ist die Pityriasis versicolor, bei welcher die Pilze nur in der Hornschicht wuchern (also nicht eigentlich in das Innere des Organismus eingedrungen sind) und bei welcher die Reaktionserscheinungen des Organismus minimal sind, eine Infektionskrankheit oder eine „Saprophytose"?. Bei den Trichophytien speziell der Tiere, bei welcher durch Allergie eine Immunität erzeugt wird, ist bei wiederholten Impfungen eine fortlaufende Reihe zu konstatieren zwischen abgeschwächter Erkrankung und beschleunigter Reaktion mit schnellem Untergang resp. Elimination der Pilze. Auch dabei ist es sehr schwer, die Grenze zwischen allergischer Reaktion mit und ohne Infektion zu ziehen, zumal auch diese Pilze wirklich nur in der Hornschicht vegetieren.

Es bleibt uns in allen solchen Fällen nichts anderes übrig, als im vollen Bewußtsein der Unmöglichkeit einer wirklich scharfen Abgrenzung die Einreihung „a potiori" vorzunehmen. Von diesem Standpunkte aus sind die Aspergillosen, sowohl die experimentellen als die spontan entstehenden, meines Erachtens im wesentlichen als toxische Fremdkörpererkrankungen anzusehen.

Damit stimmt auch überein, daß es bisher nicht gelungen ist, bei diesen Krankheitsprozessen Immunitätserscheinungen nachzuweisen, wie sie bei den eigentlichen Infektionskrankheiten so häufig sind.

Herr Prof. Lichtheim und ich haben wie so viele andere (Ribbert, Kottliar, Hügemeyer, Renon, Obici) versucht, beim Kaninchen durch die verschiedenen in der Bakteriologie bekannten Vakzinations- resp. Immunierungsmethoden, wenn nicht wirkliche Immunität, so doch wenigstens allergische Erscheinungen hervorzurufen. Wie die früheren Untersucher sind auch wir zu negativen Resultaten gekommen. Ich verzichte auf eine genauere Beschreibung dieser Experimente; sie werden bei allen zitierten Autoren eingehend besprochen. Ich möchte nur betonen, daß wir auch weder bei der intravenösen, noch bei der subkutanen Injektion eine Hautallergie beobachten konnten,



während diese doch bei den Dermatomykosen der Tiere wie der Menschen, sobald sie mit stärkeren entzündlichen Erscheinungen verlaufen, eine jetzt anerkannt große Rolle spielen.

Einzelne Forscher haben geglaubt, manchmal nach Einspritzung von nicht tödlichen Dosen oder abgeschwächten Sporen eine vorübergehende Immunität eintreten zu sehen, indem die Tiere immer größere Dosen vertragen konnten. Aber auch diese Tiere starben dann doch bei einer weiteren Dosis. Ich glaube, daß es sich dabei vielmehr um eine Giftgewöhnung als um wirkliche Immunitätserscheinungen handelte.

Die Resultate meiner Untersuchungen fasse ich in folgenden Sätzen zusammen:

1. Die Sporen und Myzelien des Aspergillus fumigatus vermögen im subkutanen Gewebe eine Entzündung zu erzeugen, welche bis zur Abszedierung geht und nach dem Absterben der eingeführten Pilzelemente abheilt.

2. Die entzündlichen Erscheinungen setzen sich aus Leukozyten-Infiltration, Granulationswucherung, Bildung von epithelioiden und Riesenzellen, Wucheratrophie des Fettgewebes, Phagozytose, Abszedierung und Bildung von Narbengewebe zusammen.

3. Die Intensität der Entzündung steht in direktem Verhältnis zur Menge des eingeführten Materials.

4. Die Entzündung wird durch eine in den lebenden Pilzelementen enthaltene toxische Substanz bedingt. Nach Abtötung der Kulturen durch Kochen, trockene Hitze und Alkohol wirken sie nur noch wie relativ blande Fremdkörper.

5. Die Sporen kommen im subkutanen Gewebe nur sehr selten zur Auskeimung und diese führt nicht zur eigentlichen Fruktifikationsbildung. Sobald sie abgestorben sind, werden sie phagozytiert und wirken nicht weiter pathogen.

6. Das Fehlen von Proliferationserscheinungen an den Pilzen und von progredienten Entzündungserscheinungen und die Heilung, sobald der Giftvorrat der Pilze erschöpft zu sein scheint, sind Momente, welche dafür sprechen, daß diese Abszesse

vielmehr als toxische Fremdkörperwirkungen, denn als Infektionen im strengeren Sinne des Wortes aufzufassen sind.

7. Auch bei den Allgemeinerkrankungen durch intravasale Applikation der Pilze scheint es sich wesentlich um toxische Prozesse zu handeln; denn nur größere Mengen des Pilzmaterials und nur intravasale, resp. intraperitoneale Einverleibung führen zur Erkrankung.

8. Auch uns ist es nicht gelungen, irgendwelche Immunitätserscheinungen, auch nicht solche im Sinne einer Hautallergie zu erzeugen, was ebenfalls mehr für die toxische Natur dieser Erkrankungen spricht.

Literatur.

1. Mayer. Verschimmelung im lebenden Körper. Archiv für Anatomie und Physiologie von J. F. Meckel. 1815. — 2. Jaeger. Über Entstehung von Schimmel im Innern des tierischen Körpers. Meckels Archiv f. Anat. und Phys. 1816. — 3. Müller und Retzius. Über pilzartige Parasiten in den Lungen und Lufthöhlen der Vögel. Müllers Archiv für Anat. und Physiologie. 1842. — 4. Heusinger. Bericht von der Königlichen Zootom. Anstalt zu Würzburg. 1826. — 5. Gairdner. Edinburgh med. Journal. 1853 p. 472. — 6. Küchenmeister. Die in und an dem Körper des lebenden Menschen vorkommenden Parasiten. Leipzig. 1855. — 7. Virchow. Beiträge zur Lehre von den beim Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. Virch. Archiv. T. lx. 1856. — 8. Grohe. Experimente über die Injektion der Pilzsporen von Aspergillus glaucus und Penicillium glaucum in das Blut und die serösen Säcke. Berliner med. Gesellschaft. Sitzung vom 27./X. 1869. Berliner klin. Wochenschrift. Nr. 1. 1870. — 9. Lichtheim. Über pathogene Schimmelpilze. Die Aspergillusmykosen. Berlin. klin. Wochenschrift. 1882. Zeitschrift für klinische Medizin. 1884. T. VII. — 10. Boström. Demonstration mikroskopischer Präparate von Schimmelpilzen. Berl. kl. Woch. Nr. 20. 1886. — 11. Olsen. Eine durch einen im Listerschen Verbande gewucherten Pilz verursachte Hautkrankheit. Norsk Magazin for Laegevidenskaben. 1886. Ref. in Vierteljahresschrift für Dermat. u. Syph. 1886. — 12. Délépine. A case of melanomykosis of the skin, with remarks. Pathol. Society of London. 1891. — 13. Köbner. Demonstration eines Pilzpräparates von Madurafuß (Mycetoma pedis) aus Italien. Archiv für Dermat. und Syph. 1891. — 14. Trumpp. Über saprophyt. Schimmelpilze in Brustkrebs. Diss. inaug. München. 1889. — 15 Rothwell. Experimental Aspergillosis. Journal of patholog. Vol. 7. 1901. — 16. Grawitz. Über Schimmelvegetationen im tierischen Organismus. Virch. Archiv. T. LXXXI. 1880. — 17. Obici. Über die pathogenen Eigenschaften des Aspergillus fumigatus. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie. Bd. XXIII. 1898. — 18. Rénon. Étude sur l'Aspergillose chez les animaux et chez l'homme. Paris. 1897. — Sauton. Germination in vivo des spores d'Asp. niger et d'Asp. fumigatus. Annales de l'institut Pasteur. T. XXVI. 1912. — 20. Ceni. Le propriet à tossiche dell' Asperg. fumigatus in rapporto colle stagioni dell' anno. Zieglers Beitr. Bd. XXXV. 1904. — 21. Otto. Über die Giftwirkung einiger Stämme von Asp. fumigatus und Penicillium glaucum nebst einigen Bemerkungen über Pellagra. Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. LIX. 1906. — 22. Rib-



bert. Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Bonn 1887. — Ribbert. Über wiederholte Infektion mit pathogenen Schimmelpilzen und über die Abschwächung derselben. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 48. 1888. — 23. Hügemeyer. Über Abschwächung pathogener Schimmelpilze. Bonn 1888. — 24. Lode. Studien über die Absterbebedingungen der Sporen einiger Aspergillusarten Archiv für Hygiene Bd. XLII. 1902. — 25. Baumgarten. Lehrbuch der Pathologischen Mykologie. Braunschweig 1890. — 26. Stooss Zur Ätiologie und Pathologie der Anginen, der Stomatitis aphthosa und des Soors. Mitteilungen aus Kliniken und medizinischen Instituten der Schweiz. Heft I. Serie III. 1895. — 27. Grasset. Etude d'un champignon parasite de l'homme. Arch. de médecine expérimentale. T. V. 1893. — Grasset. Etude sur le Muguet. Thèse de Paris 1894. — 28. Kaufmann. Recherches sur l'infection produite par l'Asp. glaucus. Lyon médical. Nr. 4. 1882. — 29. Dieulafoy, Chantemesse, Widal. Une pseudotuberculose mycosique. Berliner internat. Kongreß. 1890. — 30. Boyce, Remarks upon a case of aspergillar Pneumonomycosis. Journal of Pathol. and Bacter. 1892. — 31. Dubreuilh. Des moisissures parasitaires de l'homme. Arch. de méd. expériment. et d'anat. pathol. 1891. — 32. Ernst. Über eine Nierenmykose und das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Pilzformen bei Diabetes. Virch. Archiv. Bd. CXXXVII. 1894. — 33. Hochheim. Ein Beitrag zur Kasuistik der Pneumonomykosis aspergillina. Virch. Archiv. Bd. CLXIX. 1902. — 34. Ballin. Das Schicksal inhalierter Schimmelpilzsporen. Ein Beitrag zur Kenntnis des Infektionsweges durch Inhalation. Zeitschr. für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. LX. 1908. — 35. Leber. Keratomykosis aspergillina als Ursache von Hypopyonkeratitis. Von Graefes Archiv für Ophthalmologie. Bd. XXV. 1879. — 36. Uhthoff und Axenfeld. Beitrag zur pathol. Anatomie und Bakteriologie der eitrigen Keratitis des Menschen. Von Graefes Archiv. Bd. XLIII. — 37. Fuchs. Keratomykosis aspergillina. Wiener klin. Wochenschr. Nr. 17. 1894. — 38. Kotliar. Contribution a l'étude de la pseudo-tuberculose aspergillaire. Annales de l'institut Pasteur. 1894. — 39. Ceni und Bestà. Über die Toxine von Asp. fumigatus und Asp. flavescens und deren Beziehungen zur Pellagra. Zentralblatt für allg. Pathol. und pathol. Anatomie. Bd. XIII. 1902. — 40. Bodin et Gautier. Note sur une toxine produite par l'Aspergillus fumigatus. Annales de l'inst. Pasteur. 1906. — 41. Bodin et Lenormand. Recherches sur les poisons produits par l'Asp. fumigatus. Annales de l'inst. Pasteur. 1912. — 42. Bodin. Les champignons parasites de l'homme. Nouveau traité de pathologie générale. T. II. Paris. Masson et Cie. — 43. Wassermann. Das Wesen der Infektion in Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. 2. Aufl. Bd. I. 1913.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

Fig. 1. Zeiss. Ok. 1. Apochr. Trocken-System 4. 0·95. 20 Tage alter, durch Einspritzung einer dünnen Emulsion lebender Sporen erzeugter Abszeß, in Abheilung. Die Abszeßhöhle füllt sich mit verschiedenartigen Elementen, Riesenzellen mit unregelmäßig verteilten Kernen, (Rz.), epitheloiden Zellen, zum Teil von Wucheratrophie des Fettgewebes ausgehend (Ep. Z. und Ep. Z. F.), Kapillaren, Fibroblasten, welche allmählich in indifferentes Narbengewebe (Bg.) übergehen.

Fig. 2. Leitz. Ölimm. $^1/_{12}$, Ok. 8. Makrophagen (Mph.) prall mit Sporen gefüllt in einem nach Einspritzung einer Emulsion abgetöteter Sporen entstandenen Entzündungsherd. Daneben freiliegende Sporen, wovon die meisten den halbmondförmigen Degenerationszustand zeigen. Bg. Subkutanes Bindegewebe.

(Beide Präparate nach Unna-Pappenheim gefärbt.)



Talgstauung nach Dermatitis.

Von Prof. **Leo Ritter von Zumbusch,** München.

Im folgenden möchte ich die Aufmerksamkeit auf eigentümliche Veränderungen an den Talgdrüsen und in deren Funktion lenken, die man sicher bei größerer Achtsamkeit nicht gar so selten beobachten könnte; es handelt sich dabei um Vorgänge, die ein gewisses allgemein pathologisches Interesse bieten, da sie mit Wachstums- und Regenerationsvorgängen in der Haut in Beziehung stehen dürften. Es gibt Störungen an den Talgdrüsen, respektive Follikeln, die während, oder besser gesagt, nach akuten Hautentzündungen auftreten können, nach Hautentzündungen, an denen die Talgdrüsen und Follikel selbst wenig oder nicht beteiligt sind, die sich ganz oberflächlich abspielen. Dabei soll nicht so sehr auf die Sekretionsanomalien hingewiesen, auf die übermäßige Talgbildung, Seborrhoe, die z. B. bei ablaufenden Ekzemen nicht selten ist und oft lange nachher noch fortbesteht; dies ist wohl ein allgemein bekanntes Ereignis. Vielmehr scheinen Vorgänge beachtenswert, welche als Sekretstauung zu erklären sind, allerdings ist offenbar auch die Sekretion dabei vermehrt.

Eine bestimmte Veränderung an den Follikeln nach akuten, exsudativen, speziell nach blasenbildenden Dermatosen ist lange bekannt, nämlich das Erscheinen von Milien im Bereich abgelaufener Blasen von Herpes zoster und von Pemphigus vulgaris.[1]) Dieses häufige Vorkommnis wurde schon vor langer Zeit wiederholt beobachtet und beschrieben,

[1]) Wenn wir von Pemphigus vulgaris als akutem Prozeß reden, ist damit die einzelne Effloreszenz (Blase) gemeint, die allerdings akut kommt und abheilt.



so finden wir die Angabe in Hebras Handbuch, daß Bärensprung aus Narben und nach Blasen Milieu entstehen sah und Kaposi sagt im Lehrbuch auch, daß Hebra und er nach Pemphigus und Erysipelas (bullosum?) an den Stellen, wo Blasen gewesen, massenhafte Milien auftreten sahen. Spätere Beobachter haben ganz analoge Vorkommnisse bei Kranken mit Epidermolysis bullosa hereditaria, Pemphigus acutus, ja auch mit Lichen ruber planus (mit Blasen?), Lupus erythematosus und selbst mit Syphilis festgestellt.

Diese Tatsache kann jedoch nicht mit unserer Beobachtung in eine Reihe gebracht werden.

Unsere Kenntnisse über das Wesen des Miliums sind keine vollständigen. Wir müssen wohl zu der Annahme von Unna hinneigen, der die Entstehung der Milien nicht in die Talgdrüsen verlegt, sondern in die Follikel. Im Gegensatz zu Virchow und Kaposi, welche es als Retentionsprodukt einer (vielleicht abgeschnürten) Partie einer Talgdrüse mit abnormer Verwandlung der Zellen in Hornmasse statt in Fett erklären wollen, verlegt Unna die Ursprungsstätte in den Haarfollikel und läßt es durch Verhornung von dessen Epithel gebildet werden. Wie dem auch sei, auf jeden Fall steht fest, daß die Substanz des Miliums nicht aus Talg besteht, sondern aus zelligen Elementen; ob diese nun aus solchen Zellen zusammengesetzt sind, die sonst normaler Weise Talg bilden würden, also aus Talgdrüsenzellen, oder aber aus solchen, die gar nichts mit Talgbereitung zu schaffen haben, auf jeden Fall handelt es sich um etwas anderes als bei dem von uns beobachteten Manne, wie wir aus der Beschreibung sehen werden:

Die Geschichte des Falles ist folgende:

J. F., 54 Jahre, Taglöhner, zugegangen am 3. Febr. 1914.

Anamnese: Die Familienanamnese ist belanglos, der Kranke kann sich nicht an irgendwelche bestimmten Kinderkrankheiten erinnern, doch war er immer schwächlich und oft kränklich. Seit Jahren hustet er. Nachdem er schon früher öfter an heftigen Schmerzen in den Füßen gelitten hatte, bekam er im Spätherbst 1913, angeblich nach Erkältung, einen schweren Anfall von Gicht. Er wurde ins Krankenhaus in München aufgenommen und man stellte bei ihm (laut Begleitbrief) uratische Gicht fest Dort lag er im Bett und wurde mit verschiedenen äußeren und inneren Mitteln behandelt, er weiß die Medikamente nicht zu nennen. Früher

war seine Haut immer in Ordnung gewesen, er will nie an einem Ausschlag gelitten haben. Plötzlich trat aber im Krankenhause, zur Zeit als die Beschwerden von Seiten der Gicht schon im Schwinden waren, ein intensiv juckender und brennender Ausschlag auf, der sich bald nahezu über den ganzen Körper ausbreitete. Dabei soll er Fieber gehabt haben. Von ärztlicher Seite wird angegeben, es habe sich um ein universelles Erythem gehandelt, das vielleicht seine Ursache in gewissen, ihm gegebenen inneren Mitteln seine Ursache hatte. Leider war keine ganz genaue Beschreibung zu erlangen, da er in diesem Stadium von keinem dermatologischen Fachmann gesehen worden war. Unter Umschlägen und Salbenbehandlung besserte sich der Ausschlag allmählich; ungefähr einen Monat später war die Entzündung vergangen und, da auch die gichtischen Beschwerden gewichen waren, trat er aus und ließ sich ambulatorisch weiter behandeln. Er kam dann am 3. Februar 1914 an die dermatologische Poliklinik, weil seine Haut eigentümlich verändert war und er von den Erscheinungen befreit werden wollte. Lues wird negiert, Potus in mäßigem Grade zugegeben.

Status praesens: Ältlicher, ziemlich flachbrüstiger und schwächlicher Mann, mit grauen Haaren und Bart und ziemlich großer Glatze. Über den Lungenspitzen ist der Schall verkürzt, am Herzen und den übrigen inneren Organen kein auffallender Befund, die Arterien sind etwas geschlängelt, im Harn weder Eiweiß noch Zucker. Patient ist fieberfrei. Sichtbare Schleimhäute etwas blaß. Die Haut des Patienten ist stark graubraun pigmentiert, besonders das Gesicht und die Vorderarme sind dunkel, das Gesicht hat eine fast graue Farbe. An beiden Wangen, an der Nase, besonders Stirn und Schläfen, auch auf der Glatze ist die Haut wie mit einem dünnen Überzug versehen, der aussieht, wie die lamellös schuppigen Auflagerungen, welche man ab und zu bei Menschen mit Ichthyosis, die außerdem schmutzig sind, sieht; stellenweise sind diese Auflagerungen dünner, so daß die Haut deutlich durchscheint und ihre Farbe, die gelblich grau ist, zu erkennen ist, an anderen Stellen sind sie dicker, graubraun. Sie haften scheinbar fest und blättern sich nirgends ab. Mit dem Nagel oder einer Meißelsonde kann man die Schichte leicht abheben, ohne daß Blutung entsteht, die Haut darunter ist ziemlich zart. Die abgehobenen Partikelchen fühlen sich fettig an. An vielen Follikelmündungen im Gesicht sieht man, wie die Öffnung von einer weichen Talgmasse erfüllt ist, dieselben sind über die Umgebung eleviert, aber nicht entzündet und rot. Eigentliche Komedonen mit schwarzen Spitzen sind nur ganz vereinzelt zu sehen.

Am übrigen Körper sieht die Sache anders aus: Hals, Vorderarme und Hände, ebenso Unterschenkel und Füße sind überhaupt wenig ergriffen. An diesen Stellen, besonders an den oberen Extremitäten, ist die Haut stark pigmentiert, schlaff, etwas dünner als normal, sonst aber bietet sie keinen auffallenden Befund. Ebenso am Genitale und in der Crena ani. Dagegen ist der ganze Stamm, die Nates, Oberschenkel und die Schultern und Oberarme dicht mit Effloreszenzen bedeckt. Man sieht



an diesen Partien zahllose, an der Brust, den Schultern, den Seitenteilen des Thorax und an den Oberschenkeln und Hüften besonders dicht gedrängte Knötchen. Sie sind von Hanfkorn- bis Linsengröße, haben eine spitze Form und setzen sich scharf gegen die Umgebung ab. Die Knötchen sind deutlich follikulär angeordnet, ihre Farbe ist verschieden: die meisten stechen durch ein weißes Kolorit sehr auffallend von der pigmentierten Haut ab, einzelne sind leicht gelblich, ab und zu sind einige hellrosa gefärbt zu sehen. Die Herde haben eine glatte Oberfläche, sie zeigen einen matten Glanz; ihre Konsistenz ist als recht derb, ja hart zu bezeichnen. Wenn man die Knötchen auch ganz genau und in der Nähe betrachtet, so ist die glatte Oberfläche ganz vollkommen, man sieht keine Öffnung, nur bei ganz wenigen läßt sich ein die Follikelmündung andeutendes Pünktchen gewahren. Um so überraschender ist es, daß man, wenn man diese weißen Knötchen von der Seite her zusammenquetscht, ohne besondere Gewaltanwendung ihren Inhalt entleeren kann. Derselbe spritzt förmlich heraus in Form eines sich windenden Fadens, wenn nichts mehr heraus kommt, ist die früher prall gefüllte Effloreszenz schlaff und wie ein leeres Säckchen.

Der Inhalt ist weiß, geruchlos, von schmieriger, salbenartiger Konsistenz, dabei sich feucht anfühlend, er enthält keine makroskopisch wahrnehmbaren, gröberen Partikel. Er löst sich momentan in Benzin und Äther und gibt die Cholestolreaktion mit Essigsäureanhydrid und Chloroform. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß er aus Talgdrüsensekret besteht, was ja auch nach dem follikulären Sitz der Herde zu erwarten war.

Außerhalb der Knötchen zeigt die Haut, abgesehen von den oben beschriebenen Eigenschaften, nichts bemerkenswertes. Sie schuppt nicht, ist weder gerötet noch geschwollen.

Der weitere Verlauf gestaltete sich folgendermaßen:

Vor Einleitung der Therapie wurde dem Kranken, mit seiner Zustimmung, ein kleines Hautstück mit zwei Herden aus der Seite des Thorax exzidiert, in Alkohol fixiert und gehärtet. Die Beschreibung des histologischen Befundes folgt später.

Um die Haut von ihren Auflagerungen zu befreien, erhielt der Pat. einen Verband mit Borsalbe im Gesicht, am Stamm Waschungen mit Salizylalkohol und Einschmieren mit indifferenten, weichen Salben. Später, als die Borken vom Gesicht entfernt waren (was bald erreicht war), wurde für alles eine fünfprozentige Schwefelsalbe gegeben, dann Zinkpasta, da die Haut stellenweise sich ein wenig rötete.

Unter dieser Behandlung, welche durch warme Bäder und Seifenwaschungen unterstützt wurde, bildete sich der Zustand langsam zurück. Dabei waren die Veränderungen, welche die einzelnen follikulären Herden durchmachten, verschieden: der Großteil verschwand ohne eine sichtbare Spur zu hinterlassen, die Follikelmündungen nahmen wieder ein gewöhnliches Aussehen an. Andere von den Herden, nicht allzuviele, entzündeten sich und verwandelten sich in Pusteln, die, ganz wie Aknepusteln

aussehend, Eiter entleerten, dann verkrustend heilten. Bei einer ziemlichen Zahl trat endlich eine gelbe, später schwarze Verfärbung des Zentrums auf, die Knötchen verkleinerten sich zugleich, endlich waren sie genau so beschaffen wie Komedonen, der Inhalt ließ sich nur mehr mit ziemlicher Gewalt ausdrücken und kam in Form eines wurmartigen, an der Spitze schwarzen Pfropfs beim Drücken heraus.

Im Laufe von drei Monaten, während welcher Zeit sich Patient sehr oft vorgestellt hatte, war alles geschwunden bis auf einige zerstreute Komedonen und einige Aknepusteln an Brust und Rücken. Besonders rasch waren die Auflagerungen im Gesicht verschwunden.

Am 27. Mai 1914 wurde der Kranke aus der Behandlung entlassen.

Fassen wir das Ganze zusammen, so ist folgendes hervorzuheben: Bei einem älteren, etwas dekrepiden Mann tritt ein Gichtanfall auf, im Laufe der Erkrankung bekommt er eine akute Dermatitis, die sich fast universell ausbreitet. Während die Gicht und die Dermatitis abheilen, tritt eine massenhafte Talgsekretion aus den Follikeln auf, welche im Gesicht zur Bildung trockenfettiger Borken auf der Haut führt. An anderen ausgedehnten Körperstellen, so am ganzen Rumpf, kommt es zur Entwicklung von sehr reichlichem Talgdrüsensekret, doch tritt dieses nicht auf der Oberfläche der Haut aus, sondern staut sich in den Mündungen der Talgdrüsen. Diese bilden milienähnliche, aber größere und weichere Knötchen ohne Entzündungsröte, man kann das weiche Sekret durch Druck entleeren. Die übrige Haut ist scheinbar unbeteiligt. Im Laufe von drei Monaten, da der Kranke sein akutes Allgemeinleiden und die damit zugleich aufgetretene Dermatitis überwunden hat und sich relativen Wohlbefindens erfreut, schwinden die Erscheinungen, d. h. die übermäßigen Talgsekretion, geht in normale Grenzen zurück.

Um die Verhältnisse besser beurteilen zu können, lassen wir nun kurz den histologischen Befund des exzidierten Stückchens folgen:

Die Epidermis ist, abgesehen von den Stellen, wo Knötchen sind, von normaler Dicke, die Papillen der Kutis zeigen im allgemeinen gewöhnliche Konfiguration. Die Zellen der Basalschichte und des Rete malpighi sind ebenfalls nicht verändert. Die Hornschichte ist dünn, es sind von derselben ganz feine Lamellen abgehoben, die wie auf-



gelagerte Schuppen aussehen, äußerst zart sind und keinerlei Kerne, Kernreste oder zellige Elemente enthalten. Da und dort sind sie höher geschichtet, doch ganz locker und zart. Hohlräume, Blasen, Quellung oder Ödem ist nirgends in der Epidermis zu sehen.

Das Bindegewebe der Kutis zeigt normale Färbbarkeit und keine wesentlichen Strukturveränderungen, auch keine ödematöse Schwellung; es finden sich nicht mehr Zellen, als der Norm entspricht. Die Haut ist viel dünner, als normal, atrophisch. Elastische Fasern sind sehr reichlich vorhanden; sie sind in der gewöhnlichen Weise angeordnet, da das Bindegewebe rarefiziert ist, drängen sie sich außerordentlich dicht zusammen. Unter der Haut finden sich da und dort Partien von Fettgewebe, doch ist das Unterhautzellgewebe nicht in toto bei der Exzision mitgenommen worden. An mehreren Stellen aller Schnitte sieht man auffallend dicke Bündel glatter Muskulatur, die einen elliptischen Querschnitt haben, dessen Längsachse parallel der Oberfläche der Haut liegt. Die Querschnitte der Muskelfasern sind an ihrer polygonalen Form sehr deutlich zu erkennen, in einzelnen Fasern jedes Bündels sind die Kerne im Schnitt getroffen. Die Muskelbündel stehen alle senkrecht zur Schnittfläche, sie sind von einer Scheide umgeben Aus dem Sitze im Korium und der parallelen Lage aller Bündel, die im Schnitt zu sehen sind, läßt sich erkennen, daß es sich um Arrectores pilorum handelt. Die Dicke der Bündel und die Größe der einzelnen Muskelfaserquerschnitte dürfte einerseits darauf beruhen, daß sie im Verhältnis zur atrophischen, dünnen Haut größer erscheinen; andererseits und hauptsächlich aber scheinen die Arrektores im Moment der Exzision maximal kontrahiert gewesen zu sein, wodurch die Bündel naturgemäß dicker und kürzer werden. Diese Kontraktion hat wahrscheinlich ihren Grund in dem Kältereiz, den das Anästhesieren mit Äthylchlorid auslöst, das Hautstückchen kam dann, noch in gefrorenem Zustand, direkt in Alkohol. Die Hüllen der Muskelfasern sind deutlich zu sehen.

Die Gefäße der Haut zeigen keine Veränderung, viel-



leicht daß man von einer Andeutung eines Infiltrats um sie herum sprechen kann. Deutlich ist es nicht entwickelt, oder nur an einzelnen Stellen. In den tiefen Schichten des Koriums sieht man viele Schweißdrüsen von gewöhnlicher Beschaffenheit. Außerordentlich weitgehend sind die an den Follikeln und Talgdrüsen bestehenden Veränderungen: In einer großen Anzahl von Schnitten kann man nur ganz wenige Quer-, resp. Schiefschnitte von Haarfollikeln auffinden, welche normale Beschaffenheit aufweisen: in diesen sieht man in der Mitte ein Lanugohaar, und die erhaltene und unveränderte Epithelauskleidung, sie lassen sich von der Oberfläche bis gegen das subkutane Gewebe hin verfolgen.

Vom Talgdrüsengewebe mit den charakteristischen Zellformen ist dagegen überhaupt nur an einer Stelle etwas zu sehen: man sieht eine sehr vergrößerte Talgdrüse, deren zentrale Partien durchscheinend hell sind, während der Rand von einer vielfachen Lage von Epithelzellen mit großen, sehr dunklen Kernen gebildet wird. Die Durchsicht einer kleinen Serie nebeneinanderliegender Schnitte zeigt, daß diese Drüse, im Zentrum getroffen, mächtig erweitert, zu einem Hohlraum umgebildet ist. Um diese Zelle herum ist ein dichtes zelliges Infiltrat angehäuft.

Alle anderen Talgdrüsen sind zu zystischen Hohlräumen umgebildet, deren größte etwa ein und einhalb Millimeter Durchmesser haben. Je nachdem sie nahe von dem größten Durchmesser geschnitten sind, geben sie ein verschiedenes Bild. In erster Linie schwankt ihre Größe. Die größten nehmen bei einer Vergrößerung, Leitz, Objektiv 4, Okular 3 das ganze Gesichtsfeld ein und gehen an vielen Stellen über dasselbe hinaus, von da gibt es alle Übergänge bis zu solchen, die als Durchmesser etwa die zwei- bis dreifache Dicke der Epidermis haben. Die kleineren sind ziemlich genau kreisrund, die größeren haben in die Tiefe eine größere Ausdehnung als parallel zur Oberfläche, sie haben die Form eines Kolbens ohne flachen Boden mit sehr weitem und kurzem Hals, dessen Peripherie einzelne flache Ausbauchungen zeigt.



Die Dicke der Wand dieser Hohlräume steht im umgekehrten Verhältnis zur Größe der Zysten, sie besteht bei den kleineren aus fünf bis sechs, bei den größten aus zwei bis drei Lagen von Zellen, diese sind bei den großen flach gedrückt, bei den kleineren mehr kubisch. Außen liegt eine Membran, in der Umgebung besteht bei den kleineren ein reichlicheres zelliges Infiltrat, als bei den großen. Die kleinen, (resp. nicht im Äquator geschnittenen Höhlungen sind allseits umschlossen, zwischen ihnen und der Epidermis liegt eine, je nach der Größe verschieden dicke Schicht von Kutisgewebe. Dagegen münden die großen Höhlungen nach außen, die Zellen der Epidermis gehen direkt in die der Wandbekleidung über. Dort, wo aber die Zyste nach außen frei ausmündet, ziehen doch die feinen Hornlamellen, welche, wie oben gesagt, die Epidermis überlagern, ohne Unterbrechung über die Öffnung weg.

Der Inhalt der Gebilde präsentiert sich verschieden: Manche (meist kleineren) sind fast erfüllt von zwiebelschalenartig geschichteten Massen, die sich wie Horngewebe färben, andere wieder sind fast leer, nur schattenhaft feine, auf der Wand parallel (konzentrisch) verlaufende Linien deuten an, daß ein Verhornungsprozeß stattgefunden hat. Die Hauptmasse des Inhalts, offenbar aus Fettsubstanzen bestehend, ist augenscheinlich aufgelöst bei der Fixation und Einbettung.

Unter einer großen Zyste sieht man eine aus ihrer Lage verdrängte und plattgedrückte, in ihren Zellelementen aber nicht veränderte Schweißdrüse; an einem Präparat erkennt man, daß unmittelbar neben der Wand des Hohlraumes ein Haarbalg verläuft.

Wir sehen also, daß die Haut leicht atrophisch ist und dabei so gut wie gar keine Entzündungserscheinungen aufweist, Epidermis, Kutis und Schweißdrüsen bieten nichts Bemerkenswertes, auffallend sind sehr stark entwickelte, resp. maximal kontrahierte Arrectores pilorum.

Schwer verändert sind dagegen die Follikel und die Talgdrüsen, so daß von letzteren überhaupt nur ganz vereinzelt Reste erhalten erscheinen. Sonst sind offenbar die ganzen Talgdrüsen, und mit ihnen, wenigstens die oberen

Anteile der Follikel zu sehr großen Höhlungen erweitert, der ganze Apparat ist förmlich in einen zystischen Sack umgebildet.

Daß die Talgdrüsen an der Zystenbildung beteiligt sind, geht erstens daraus hervor, daß ihr Gewebe vollständig geschwunden ist, zweitens zeigt dies die fettige Beschaffenheit des Zysteninhalts, der Cholesterin enthält und überhaupt sicher als Talg anzusprechen ist. Allerdings sieht man im mikroskopischen Bilde. daß neben den Fettmassen, die sich in den Höhlungen angestaut haben, auch ein Verhornungsprozeß in denselben vor sich geht; in manchen, besonders kleineren Höhlungen überwiegt anscheinend sogar die Verhornung, in den größeren sieht man mehr Hornlamellen nahe der äußeren Oberfläche als in der Tiefe. Die oberen, jetzt sehr weiten Mündungsteile sind ja auch unter allen Umständen aus dem Hals des Follikels hervorgegangen, was ihre Lage zeigt.

Die Zysten unseres Falles können in Anbetracht ihrer Größe, ihrer Ausdrückbarkeit und der fettigen Beschaffenheit und der Weichheit ihres Inhalts nicht als Milien bezeichnet werden; wir haben einen Vorgang vor uns, für den ich keine Analogie in der Literatur finde, besonders wenn man die Massenhaftigkeit der Eruption und das plötzliche Auftreten nach einer akuten Dermatitis in Betracht zieht Doch hat die Sache entschieden eine gewisse Verwandtschaft zu den milienartigen Bildungen nach Blasenprozessen. Hier wie dort scheint es bei der Regeneration der Epidermis, nach Ablauf des akuten Prozesses zu einem Verschluß der Follikelöffnungen durch wuchernde Epithelelemente zu kommen, was dann zur Sekretstauung und Erweiterung der Follikel in unserem Falle, endlich zur Zerstörung des Talgdrüsengewebes durch den Druck und die Dehnung führt. Dies geht daraus hervor, daß die Hornschicht in glatter Schichtung, wie über die andere Haut, auch über die Follikelmündungen hinwegzieht, selbst wenn sie sehr erweitert sind.

Es scheint aus dieser Beobachtung hervorzugehen, daß bei der Stauung in den Follikeln und Talgdrüsen, die man



nach Blaseneruptionen beobachtet, nicht nur die letzteren, sondern auch die Auskleidung des Follikels aktiven Anteil nimmt; dies äußert sich in der reichlichen Hornbildung im Zysteninhalt bei unserem Falle. Derselbe steht ja in gewisser Analogie, wenn auch die Veränderungen weitergehende sind. Damit würde ohne Zweifel die Ansicht von Unna gestützt, daß die sekundären Milien nach Blasenbildung von den echten Milien unterschieden werden müssen. Bei den echten Milien ist nur der Follikel, bei den sekundären und bei unserem Fall sind Follikel und Talgdrüsen der Entstehungsort des Pfropfes.

Erythrodermia (pseudo)leucaemica (Riehl).

Von Prof. **Leo von Zumbusch**.

(Hiezu Taf. III.)

Die von Kaposi unter dem Namen der sarkoiden Geschwülste zusammengefaßten Hautkrankheiten sind unstreitig ihrer Deutung und Erklärung nach ungemein schwierig. Trotz äußerer klinischer Ähnlichkeit in Aussehen und Verlauf ist ihre Zusammenfassung in eine Gruppe zweifellos nicht mehr berechtigt. Es kann weder das idiopathische multiple Hautsarkom (Kaposi), das allen anderen Erklärungsversuchen zum Trotz doch wohl den Tumoren im wahren Sinne des Wortes zuzurechnen ist, mit der Mykosis fungoides oder den leukämischen und pseudoleukämischen Hauterkrankungen in eine Klasse gerechnet werden, noch haben diese beiden letzteren Krankheiten so nahe verwandtschaftliche Beziehungen untereinander, wie man anzunehmen geneigt war, zum Teil sogar noch ist.

Das multiple Hautsarkom ist ein ziemlich einheitliches Krankheitsbild, ein Fall gleicht dem andern sehr. Bei der Mykosis fungoides sind die Differenzen zwischen den verschiedenen Fällen schon bedeutend größer, doch ist noch eine leidliche Übereinstimmung gewisser kardinaler Symptome vorhanden. Um so komplizierter steht die Sache bei der dritten Gruppe, bei den Hautveränderungen, die ab und zu als Begleiter der schweren Blutkrankheiten beobachtet werden.

Hier wird die Sache dadurch noch erschwert, daß eine der ersten Beobachtungen, der Fall, den Kaposi unter dem Namen Lymphodermia perniciosa beschrieb, nicht



nur außerordentlich seltsam war, sondern auch, dem damaligen Stande der Kenntnisse entsprechend, nach unseren Begriffen mangelhaft beschrieben und infolge dessen jetzt nicht mehr gut zu deuten ist. Tatsächlich wurde seither in der ganzen dermatologischen Literatur auch nicht ein einziger analoger Fall beschrieben.

Am nächsten kommt ihm vielleicht ein von Rahel Rodler-Zipkin (1): Diffuse Erythrodermie, Ikterus, vollständige Alopekie, starke Vergrößerung von Milz und Lymphdrüsen. Die Kutis ist im Papillarkörper wenig, dicht in den mittleren Schichten infiltriert. Das Infiltrat besteht aus den Zellen, die als Übergangsformen, große Lymphozyten (Ehrlich), unreife Zellen (Grawitz) bezeichnet, aber nicht einheitlich gedeutet sind. Die tiefen Kutisschichten sind frei, nur um Gefäße und Schweißdrüsen sieht man Infiltrate. Innerhalb der Infiltrate fehlen die elastischen Fasern, man kann Epithelzapfen konstatieren, die, unabhängig von den Follikeln, in die Tiefe dringen, daneben finden sich mit Hornlamellen gefüllte Buchten. Follikel sind keine, wohl aber Arrectores pilorum zu sehen. Auch in der Subkutis sind die Gefäßwände von Zellen durchsetzt.

Der Blutbefund ist folgender: 3,800.000 rote, 44.000 weiße Blutkörperchen, die letzteren verteilen sich folgendermaßen:

52·45% polynukleäre neutrophile
28·32% große Lymphozyten
14·71% kleine „

Übergangszellen 1·25%, Mastzellen 0·39% und eosinophile Zellen (0·34%) absolut nicht vermehrt, relativ vermindert, 1·61% Normoblasten.

Neben gewissen Differenzen in den Veränderungen der inneren Organe ist aber doch auch der Blutbefund ein anderer, vor allem fehlt die Eosinophilie, welche nach Angabe von Paltauf im Falle Kaposis bestanden hatte.

Immerhin müssen wir dem ungemein genau untersuchten Falle Rodler-Zipkins eine Sonderstellung anweisen, da das Blut nicht im Sinne einer typischen chronischen lymphatischen Leukämie verändert war, sondern große einkernige Elemente das Hauptkontingent stellten.

Bei den übrigen Fällen von Hauterkrankung bei schweren Blutkrankheiten ist die letztere fast ausnahmslos chronische lymphatische (kleinzellige) Leukämie, respektive Pseudoleukämie.

Man kann zwei Arten der Hautveränderungen unterscheiden (Paltauf in Mráčeks Handbuch, Pinkus (2), Nicolau (3) u. a.): Fälle, wo die Haut von leukämischem Infiltrat durchsetzt ist, echte Leukämie der Haut, und solche, wo sich bei Leukämie- oder Pseudoleukämiekranken



auf der Haut unspezifische, meist juckende, Urtikaria oder prurigoartige Exantheme zeigen. (Leucemides der französischen Dermatologen.)

Die erste Gruppe zerfällt klinisch wieder in zwei Unterabteilungen; manchmal tritt das Infiltrat in Form umschriebener Tumoren, am öftesten im Gesicht, an den Ohren usw. auf, manchmal wird die Haut diffus infiltriert.

Von der ersten Art wurden seit Bisiadetzki (4), der die erste derartige Beobachtung veröffentlicht hat, eine größere Zahl von Fällen beschrieben, die alle mehr oder weniger miteinander übereinstimmen.

Die älteren sind von Paltauf (l. c.) zusammengestellt, auch in den letzteren Jahren wurden mehrfach derartige Fälle mitgeteilt.

Weitaus seltener und nur durch ganz wenige Fälle repräsentiert ist die zweite Unterart; sie charakterisiert sich durch eine diffuse Infiltration der Haut mit Rundzellen (Lymphozyten), ohne daß es dabei zur Bildung wohlumschriebener Tumoren käme. Die Haut ist flächenhaft verdickt, gewulstet und in ihrer Beweglichkeit und Elastizität beeinträchtigt, dabei lebhaft gerötet.

Den ersten Fall dieser Gattung hat Riehl beobachtet und erkannt, er wurde auf dem II. internationalen Dermatologenkongreß zu Wien im Jahre 1892 von ihm veröffentlicht. Es sei gestattet, kurz zu wiederholen, was Riehl berichtet:

Eine 57jährige Taglöhnerin bekam einen ekzemartigen, nässenden Ausschlag, der sich im Laufe einiger Monate über den ganzen Körper verbreitete. Aller Therapie trotzend, verdickte sich die Haut und wurde ganz rot, dabei außerordentlich schmerzhaft auf Druck und lebhaft juckend. Zugleich schwollen die Lymphdrüsen an, eine am Hals abszedierte, worauf die Frau ins Spital ging. Hier ward die Diagnose Leukämie gestellt, das Verhältnis der Leukozyten zu den Erythrozyten war 1:24 bis 26. Die Leukozyten waren überwiegend Lymphozyten, keine Eosinophilie, höchst spärliche pathologische Leukozytenformen.

Die Haut ist zwar verschieblich, aber rot, verdickt, leontiasisartig gewulstet, ohne zirkumskripte Tumoren. Die Oberfläche ist stellenweise mit Schuppen bedeckt, stellenweise nässend. Zahlreiche Kratzeffekte und Hämorrhagien, perimalleoläre Ödeme. Nach anfänglicher Besserung unter Arsentherapie starb die Kranke, ohne daß sich der Befund wesentlich geändert hätte, nach zunehmendem Verfall der Kräfte. Die Obduktion



bestätigte die Diagnose Leukaemia lymphatica. Auf den histologischen Befund der Haut soll später eingegangen werden.

Die Beobachtung Riehls blieb fast vereinzelt, ähnliche Fälle sind nur in sehr geringer Zahl berichtet worden; es muß Bosselini (5), wenn er sagt, die Leukämie der Haut trete oft in Form desquamierender Erythrodermien (Typus Riehl) auf, nachdrücklich widersprochen werden. Unter den wenigen Fällen, die Paltauf im Abschnitt über die diffusen leukämischen Hauterkrankungen aufzählt, sind auch noch einige, denen er wegen des atypischen Blutbildes Sonderstellungen anweist, ebenso ist auch in den letzten Jahren fast kein hierher gehöriger Fall publiziert. Die einzigen Fälle, die vielleicht hierher gehören, sind einer von Dencker (6), dessen Beschreibung uns leider nicht im Original zugänglich ist, dann einer, den Rusch am 26./X. 1910 in der Wiener dermatologischen Gesellschaft zeigte; bei letzterem waren aber doch auch kleine, aber deutlich umschriebene Knötchen zu sehen.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß die von Riehl beschriebene Leukämieform eine zwar sehr gut charakterisierte, aber ganz außerordentlich seltene Manifestation der Blutkrankheit an der Haut ist, die bis jetzt nur in einer ganz kleinen Zahl von Fällen gesehen worden ist.

Wir lassen im folgenden die Krankheitsgeschichte eines Falles folgen, der offenbar mit dem Fall Riehls die allergrößte Analogie hat, bis auf einige, das Wesen der Sache nicht berührende Punkte:

J. M., 70jähriger Taglöhner.

Anamnese: Familienanamnese ohne Belang. Patient erinnert sich nicht, irgendwelche Kinderkrankheiten gehabt zu haben, als junger Mann lag er einmal mit Rheumatismus im Spital, sonst war er immer gesund.

Vor 5 Monaten begann seine jetzige Erkrankung mit einer Augenentzündung, bald wurde auch die Haut der Stirne rot und bedeckte sich mit Schuppen. Im weiteren Verlaufe ging die Rötung auf die Gesichtshaut über und dehnte sich über den ganzen Kopf aus. In der nächsten Zeit begann sein Kopfhaar auszufallen, ebenso ein Teil des Bartes, er litt unter ungemein heftigem Jucken und Beißen. Andere Beschwerden allgemeiner Natur hatte er nie, er litt niemals an Fieber, Kopfschmerzen oder dergleichen, sondern fühlte sich stets ganz gesund und kräftig.

Ärztliche Hilfe suchte er nur wegen des Juckens auf und weil ihm die Leute sagten, er sehe ganz entstellt aus und sei kaum noch zu erkennen. Lues wird negiert, mäßiger Potus zugestanden. Von 14 Kindern leben 6 und sind gesund, 8 starben an unbekannten Krankheiten.

Status praesens: Kleiner, kräftiger, etwas fettleibiger Mann, er ist für sein Alter sehr rüstig. Puls 60, Arterien etwas rigid. Es besteht leichtes Emphysem und eine leichte Bronchitis. An den Abdominalorganen nichts Bemerkenswertes, die Niere nicht vergrößert. Im Harn weder Eiweiß noch Zucker, auch sonst nichts Pathologisches.

Am Hals, Nacken, in den Achselhöhlen, auch in der Inguinalgegend finden sich, an erstgenanntem Ort bis bohnen-, im Inguinal bis haselnußgroße Lymphdrüsen. Sie sind verschieblich, mäßig derb, gar nicht druckempfindlich. An Speichel- und Tränendrüsen läßt sich weder palpatorisch noch in der Sekretion etwas abnormes nachweisen.

Haut: Die Haut im Gesichte und am Kapillitium ist lebhaft scharlachrot verfärbt, ebenso an den Ohren und am Hals. Dabei ist sie beträchtlich verdickt, so daß z. B. die normalen Altersrunzeln im Gesicht in dicke Wülste umgewandelt erscheinen, welche wenig beweglich sind. Dadurch hat das Gesicht einen eigentümlich starren Ausdruck, etwa so, wie wenn Patient seine Bauchpresse stark anstrengen würde; die Augen liegen tief, weil die Lider verdickt und wulstig sind. Auch am Kopf ist die Haut viel dicker als normal, sie fühlt sich derb an, ist wenig verschieblich; dadurch, daß die Verdickung nicht ganz gleichmäßig ist, bilden sich flache Wülste, die, einander unregelmäßig überkreuzend, ein auffallendes Bild bieten. (S. Photographie.) Sehr stark ist die Verdickung an den Ohrmuscheln, die eine plumpe Gestalt besitzen; ihre Ränder sind fast fingerdick. An den unteren Teilen des Randes, etwa dort, wo derselbe beim Übergang ins Ohrläppchen normal einen einspringenden stumpfen Winkel bildet, wölben sich flach eiförmige, gut haselnußkerngroße Geschwülste vor.

Auch am Hals und Nacken ist die Haut leicht verdickt und fühlt sich pastös an, auch hier sind die Falten verdickt. Gegen Schultern, Brust und Rücken hin verliert sich dann dieser Zustand, die Haut besitzt daselbst und am übrigen Körper normale Dicke.

Der ganze Kopf, das Gesicht und der Hals sind, wie gesagt, intensiv rot gefärbt, die Färbung geht dann aber weiter über die Schultern, Oberarme, die Brust und den Rücken, Bauch, Hüften, Nates und Oberschenkel. Das Genitale, die Unterschenkel und Füße sind frei, ebenso Hände und Vorderarme.

Während aber an den erstgenannten Stellen die Rötung ganz diffus ist, nimmt ihre Intensität nach unten zu ab. Die Schultern und oberste Brustregion sind noch ganz rot, an Armen, Bauch, Rücken und Oberschenkeln löst sich aber die Rötung in einzelne Stippchen auf. Diese sind etwa hirsekorngroß, prominieren kaum merklich über die Umgebung und grenzen sich in ihrer lebhaft hellroten Farbe scharf gegen die normal weißlich gefärbte Umgebung ab; sie zeigen glatte Oberfläche und glänzen.



Bei genauem Zusehen erkennt man, daß diese roten Stippchen follikulär angeordnet sind. An Brust und Rücken sind sie sehr dicht beisammen, gegen die Ellbogen hin, am Bauch und den Oberschenkeln liegen sie immer mehr zerstreut. Am Stamm findet man da und dort Kratzeffekte.

Sehr auffallend ist der Umstand, daß der Kranke am ganzen Körper, soweit die Hautveränderung reicht, vollkommen haarlos ist, nur im Bartbereich finden sich einzelne Gruppen (rasierter) Haarstummel. Der ganze Kopf ist aber vollkommen kahl. Augenbrauen und Wimpern fehlen gänzlich. Dabei fühlt sich aber die Haut höchst eigentümlich rauh an, wenn man mit der flachen Hand über den Kopf fährt, so hat man ein Gefühl von Rauhigkeit, fast wie bei einer sogenannten Fischhaut (Haifischhaut zum Schleifen von Holz). Auch an den Ohren, der Stirne, in geringerem Grad auch an den Schultern, Brust und Rücken ist die Haut sehr rauh.

Die Ursachen dieser Rauhigkeit sind sehr harte und festsitzende, manchmal förmlich stachelartig hervorragende Pfröpfe in den Follikelmündungen. Diese sind sehr klein, wie dicke Stecknadelspitzen, von grauer oder schwärzlicher Farbe. Durch Druck lassen sich nur einzelne herausbringen, die meisten sitzen zu fest. Wenn es gelingt, einen oder den anderen herauszuquetschen, so sieht man, daß sie in der Tiefe etwas heller sind, sie bestehen aus Epithelzellen und Fett und enthalten oft mehrere Lanugohaare.

Am Kopf, im geringeren Maße auch im Gesicht, schuppt die Haut in mäßigem Grade, die Schuppen sind weißlichgrau oder gelblich, fühlen sich etwas fettig an und können leicht entfernt werden. Die Untersuchung des Blutes ergibt folgendes (vormittags):

Hämoglobin	90%
Erythrozyten	4·800.000
Leukozyten	21.000

Von letzteren sind:

Polynukleäre neutrophile	26·0%
„ eosinophile	0·9%
„ Mastzellen	0·2%
Kleine Lymphozyten	66·0%
Große „	6·2%
Große mononukleäre u. Übergangse.	0·7%.

Die Erythrozyten zeigen keine Veränderung, Zahl der Blutplättchen anscheinend normal.

Fassen wir die Krankengeschichte kurz zusammen, so ergibt sich folgendes: Ein alter, bisher gesunder Mann erkrankt an einer juckenden Dermatose, die Haut im Gesichte, am Kopf, den Ohren und später am Hals, Armen, Brust und Rücken wird rot. Im Laufe einiger Monate ist die ganze obere Körperhälfte ergriffen, am schlimmsten ist es im Gesicht und am Kopf und Ohren. Dabei kommt es zum Ausfallen der Kopfhaare und des Bartes. Wegen der durch die Rötung, Verdickung und Kahlheit bedingten Entstellung, auf die ihn erst andere Leute hinweisen und wegen des Juckens sucht er ärztliche Hilfe. Die sofort gemachte Blut-



untersuchung ergibt, daß er einen lymphämischen Blutbefund hat, daß es sich um eine Leukämiemanifestation der Haut handelt. Im weiteren Verlauf (6 Monate) ergibt sich mäßige Zunahme der Erscheinungen. Röntgen- und Arsentherapie erweist sich als vollkommen nutzlos.

Aus der Beschreibung unseres Falles geht hervor, wie groß die Ähnlichkeit desselben mit dem Riehlschen Falle ist. Die Differenzen sind keine solchen, die das Wesen der Sache beträfen. So ist bei unserem Fall die Erkrankung nicht über die gesamte Decke ausgebreitet, die Beine und die unteren Teile des Stammes sind frei. Hiezu muß allerdings bemerkt werden, daß während der Zeit der Beobachtung sich das Exanthem schon ausgebreitet hat, weiters, daß auch der Blutbefund unseres Kranken noch kein so hochgradig veränderter ist, wie der von Riehls Patientin. Während auch diese schon dem Tode nahe war, als sie Riehl zu sehen bekam und auch bald starb, erfreut sich unser Kranker derzeit, bis auf die Belästigung des Juckens, noch ziemlich ungestörten Wohlbefindens und ist bei guten Kräften. Weiterhin wäre zu bemerken, daß unser Patient an den Ohren knollenartige Verdickungen der Haut hat, die ziemlich umschrieben hervorragen, allerdings sind sie hellrot, nicht bräunlich, wie man es bei den zirkumskripten Leukämien-Tumoren sieht, und ihre Umgebung ist nicht, wie dort, von normalem, blassem Aussehen, sondern auch rot und infiltriert.

Ein weiteres merkwürdiges Symptom ist die fast vollkommene Alopekie, wovon in Riehls Beschreibung nichts erwähnt ist, sowie die hornartigen Pfröpfe, die statt Haaren aus den Follikeln herausragen. Wir werden auf diese Sache bei der Besprechung der histologischen Verhältnisse zurückkommen, doch sei gleich bemerkt, daß analoge oder ähnliche Dinge bereits von verschiedenen Beobachtern festgestellt worden sind.

Bildung von Hornpfröpfchen in den Follikeln bei Leukämie der Haut beschreibt Rusch (7) bei einem Fall von Leukaemia cutis, der allerdings im übrigen nicht unserem Fall entspricht, sondern umschriebene Tumoren hatte.

Das Ausfallen der Haare dürfte im übrigen nichts sein, was gerade für die Leukämie der Haut charakteristisch



wäre. Wir finden universell ausgebreiteten und mehr oder weniger vollständigen Haarausfall bei verschiedenen großen Dermatosen, besonders bei solchen, die mit langdauernder ausgedehnter und diffuser Rötung und Infiltration einhergehen. So sei an die Pityriasis rubra Hebra erinnert, weiterhin an gewisse Formen prämykotischer Exantheme, wo es, vor die charakteristischen Knoten der Mykosis fungoides auftreten, nicht zu ekzemartigen oder psoriasisähnlichen Eruptionen kommt, sondern zu einer mehr weniger universellen Rötung und Verdickung der Haut mit Jucken. Diese Fälle, sie sind sehr selten, gleichen dann manchmal in hohem Maße der Dermatitis generalisata subacuta exfoliativa und differenzieren sich, bevor die Knotenbildung uns ihre Natur zeigt, nur durch den Haarschwund. Allerdings sahen wir dabei nie Hornpfröpfe in den Follikeln. Wir sehen also, daß der Haarschwund auch bei anderen Leiden da sein kann, die histologische Untersuchung fördert allerdings Tatsachen zutage, die wir mit der Alopekie in Zusammenhang zu bringen haben werden.

Die Untersuchung von ausgeschnittenen Teilen der kranken Hautpartien ergab:

I.

Histologischer Befund: Die Untersuchung eines vom Rande der rechten Ohrmuschel exzidierten Stückchens Haut, das sofort in Alkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet und nach verschiedenen Methoden gefärbt wurde, ergibt folgendes: Die Epidermis ist, der Region entsprechend, ziemlich dünn, die Zellen der Basalschichte sind, ebenso wie die des Rete malpighi von gewöhnlicher Beschaffenheit, es besteht leichtes Ödem, welches die Zellen etwas auseinanderdrängt. Ab und zu liegen in der Epidermis Rundzellen, jedoch ziemlich spärlich, an vereinzelten Plätzen sind innerhalb des Rete kleine Hohlräume, in welchen einige Rundzellen beisammen liegen. Die Hornschicht ist sehr dünn, auf ihr liegen Schuppen, welche ziemlich zart sind, teils festsitzend, teils abgehoben. Sie färben sich geradeso wie die Hornschichte, Reste von Kernen sind in ihnen nicht wahrzunehmen oder nur außerordentlich selten. Die

Oberhaut liegt flach auf der Lederhaut, man sieht keine Papillen.

In der Kutis kann man zwei scharf von einander verschiedene Schichten unterscheiden: Zunächst, unter der Epidermis ist sie ziemlich stark ödematös, die Lymphspalten sind beträchtlich erweitert, die Bindegewebsbündel auseinandergezogen. In dieser Schichte ist weder den Gefäßen folgend, noch sonst eine irgendwie nennenswerte Vermehrung zelliger Elemente sichtbar, nur da und dort liegen einige Rundzellen in kleinen Gruppen beisammen. Diese zellarme Schichte entspricht etwa dem Papillarkörper.

Der tiefere und weitaus mächtigere Anteil der Kutis jedoch bietet ein vollständig anderes Bild. Er ist so dicht und gleichmäßig durch Rundzellen infiltriert, daß das Gewebe der Haut eigentlich nur eine gleichmäßige Masse von solchen darstellt, der Anblick ist wie der einer sarkomatösen Geschwulst. Die ganz gleichgeformten und gleichgroßen Zellen liegen dicht angeordnet, öfters zu Streifen und Zügen vereinigt, welche bald aus der Tiefe aufsteigen, bald der Oberfläche parallel verlaufen. Im großen und ganzen läßt sich sagen, daß die Züge um die schief getroffenen Follikel, über welche später zu sprechen sein wird, herumlaufen, sie stehen tangential zu deren Peripherie, resp. umkreisen sie in bogiger Krümmung. Zwischen den dichtgehäuften Zellen sieht man nur ganz wenige und dünne Fasern von Bindegewebe. Wo Gefäße zu sehen sind, sieht man (am deutlichsten an Präparaten, wo die elastischen Fasern gefärbt sind), daß innerhalb derselben dichte Massen von Rundzellen liegen, die öfters das Lumen bis an das deutlich zu unterscheidende Endothel hin ausfüllen. Die Zellen in den Gefäßen zeigen eine ganz gleiche Beschaffenheit wie die im Gewebe.

Die Dichte des Infiltrates ist allenthalben ziemlich gleichmäßig, man hat nirgends den Eindruck, als ob es sich aus einzelnen Knötchen zusammensetzen würde, die nur miteinander konfluiert wären.

Dieses dichte Infiltrat reicht so tief, als die Haut ausgeschnitten wurde und geht offenbar noch tiefer gegen den Ohrknorpel hin. Nach oben setzt es sich, wie bemerkt,



ziemlich scharf gegen die nicht infiltrierte Schicht ab, allerdings nicht an allen Stellen, da und dort hebt es sich bis in den Papillarkörper und geht stellenweise sogar bis an die Epidermisgrenze heran. Doch sind diese Infiltrate nicht so dicht, wie in den tiefen Schichten.

Die einzelnen Zellen sind von runder Form, sie haben einen großen, sehr dunkel gefärbten Kern und wenig Protoplasma. Andere Zellen, Plasmazellen und solche, wie man sie normalerweise im Bindegewebe findet, von länglicher Form, sind wohl vorhanden, aber so spärlich, daß man nur bei längerem Durchmustern des Infiltrats mit starker Vergrößerung da und dort eine findet. Epitheloide Zellen und Riesenzellen fehlen gänzlich. Keine eosinophilen Zellen. Die Wände der vielfach von Rundzellen erfüllten Gefäße sind zart und dünn, die elastischen Fasern erhalten. Sonst sieht man ein massenhaftes Netz elastischer Fasern den Papillarkörper durchziehend, es ist normal angeordnet. Innerhalb des mit Zellen vollgepfropften Bereiches sieht man nichts von elastischen Fasern, bis in die Tiefe der Haut gegen den Knorpel hin reicht die Exzision nicht überall; an einzelnen Stellen grenzt sich der Schnitt in die Tiefe mit einem dichten, der Oberfläche im großen und ganzen parallel laufenden Geflecht elastischer Fasern ab, die vermutlich vom Ohrknorpel ihren Ausgang nehmen. Ein wohlausgebildetes Netzwerk elastischer Fasern umgibt die Follikel.

Diese geben, wie schon nach dem klinischen Befunde (s. d.) zu erwarten war, ein sehr merkwürdiges Bild: Sie sind auf unseren Schnitten schief getroffen, so daß man lauter ellipsenförmige Durchschnitte sieht; dieselben sind von sehr verschiedener Größe und Beschaffenheit. Einige zeigen eine gewöhnliche Beschaffenheit, man sieht das ringförmig verlaufende perifollikuläre Bindegewebe, welches, dicht angeordnet, auch innerhalb der dicht infiltrierten Schichten der Haut keine wesentliche Zellansammlung, wenige Rundzellen enthält, so daß es durch seine helle Farbe deutlich mit der zellreichen Umgebung kontrastiert. Dann folgt gegen innen eine dichtsitzende Reihe von Epithelzellen, ähnlich der Basalschichte der Oberhaut, dann

noch etwa drei Schichten von Zellen, im Zentrum endlich das Haar. In den dünnsten Follikeln sind die Haare relativ groß, an anderen größeren sehr dünn und fein, ab und zu ist der Abschnitt des Haares auch aus dem Schnitt herausgefallen und fehlt. In einzelnen Follikeln sieht man auch zwei sehr dünne Haarquerschnitte, offenbar von schon abgelösten und abgebogenen Lanugohärchen herrührend.

Diese relativ wenig veränderten Follikel sind in der Minderzahl gegenüber solchen, die verschiedene pathologische Zustände aufweisen: Die meisten haben einen sehr vergrößerten Querschnitt, sie sind untereinander aber recht verschieden, gleichgültig, ob sie mehr in der Tiefe oder mehr oberflächlich getroffen sind. Bei einer Reihe ist der ganze Querschnitt, bis auf einen winzigen Raum in der Mitte, wo ein Lanugohärchen getroffen ist, erfüllt von einer vielfachen, bis zwanzigfachen Reihe von Epithelzellen, ja bei ein und dem anderen stellt sich die ganze Schnittfläche wie eine einheitliche solide Zellmasse dar, die das ganze Lumen ausfüllt. Dabei zeigen die Zellen dieses Epidermispfropfens keine verschiedene Beschaffenheit, ob sie nun mehr dem Rand oder mehr dem Zentrum genähert liegen. Größe, Gestalt der Zellen und ihrer Kerne ist bei allen gleich, ebenso die Färbbarkeit. Zwischen den Epithelzellen liegen innerhalb des Follikels an ein oder zwei Stellen auch Rundzellen, welche denen des Infiltrats gleichen. Im Gegensatz dazu besteht in anderen Follikeln ein intensiver Verhornungsprozeß bei den Zellen, die ihn auskleiden. Diese Follikel sind oft mächtig erweitert, wenn im Schnitt dann die Füllung ausgefallen ist, sehen sie aus wie ganz große Zysten: Man sieht nur die bindegewebige Umhüllung und eine zarte, struktur- und kernlose Membran, welche die Wand auskleidet aber keinerlei Inhalt. Wo aber der Inhalt zu sehen ist, besteht er entweder aus mehreren Lagen von Epithelzellen außen herum, oder es sind keine solchen da; im ersteren Falle ist dann nur der zentrale Anteil, im letzteren alles angefüllt mit verhornten Massen. Diese liegen zwiebelschalenartig geschichtet und erfüllen das Lumen zur Gänze. Zwischen und in den Schichten liegen einzelne Kern-

und Zellreste, die sehr klein und eingeschrumpft aussehen. Daraus, daß man diese, den Follikel dicht füllenden Hornmassen an manchen Stellen auf der Oberfläche, an manchen in der Tiefe sieht, geht hervor, daß in denselben förmliche Pfröpfe von verhornten Zellen sitzen, offensichtlich werden die Follikel durch diese so stark erweitert.

Schweißdrüsen sind keine im Bereich der Schnitte zu sehen, ebenso wenig Talgdrüsen.

II.

Die Haut des Rückens bringt einen etwas anderen Befund. Die Epidermis ist entsprechend dicker, die Haut hat deutliche Papillen. Die Hornschicht ist natürlich ebenfalls viel dicker, dagegen sind fast gar keine Schuppenauflagerungen zu sehen. In der ganzen Epidermis finden sich keine Rundzellen, überhaupt keine pathologischen Veränderungen, sie ist auch nicht ödematös.

Auch das Korium ist bedeutend weniger affiziert, seine Bindegewebsstruktur, die elastischen Fasern, Schweißdrüsen und Follikel, Arrectores pilorum sind zu sehen, nirgends aber Talgdrüsen. Das Gewebe ist nur in geringem Maße durch Ödem auseinandergezogen. Die Rundzelleninfiltration ist um ein vielfaches geringer und in ganz anderer Weise angeordnet: In erster Linie ist hervorzuheben, daß gar keine Andeutung der Schichtung vorhanden ist, die in der Ohrmuschelhaut so auffällig zu sehen ist; vielmehr sind Lymphozytenanhäufungen in den verschiedensten Schichten vorhanden. Sie folgen vor allen einzelnen Gefäßen des Koriums nach und sind ungemein dicht, so daß sie als ganz scharfbegrenzte Flächen im Schnitt erscheinen, in denen, streifenförmig ziehend, Rundzelle an Rundzelle liegt. Unmittelbar daneben ist das Gewebe dann gar nicht infiltriert. Solche Infiltrate sieht man nicht nur in der Tiefe, auch mitten in der Kutis und selbst unmittelbar unter der Epidermis im Corpus papillare. Dort, wo sie bis in die Papillen des Koriums hinaufreichen und an die Epidermis angrenzen, liegen ganz vereinzelte Rundzellen auch in den tiefsten Schichten des Rete. Die Beschaffenheit der Zellen

ist, wie am Ohr, eine einheitliche, sie sind den dort beschriebenen gleichartig. Andere Gefäße zeigen geringere Zellanhäufung bei ihrem Verlauf, manche sind fast frei. Die Gefäße scheinen etwas erweitert.

Um Follikel und Schweißdrüsen sind auch Rundzellen sichtbar, doch sind sie nicht dicht und wenig zahlreich. Im übrigen Kutisgewebe ist die zellige Infiltration im großen und ganzen ziemlich gering, größere Strecken sind so gut wie frei, ihr Zellreichtum entspricht dem normaler Haut, auch die Beschaffenheit der Zellen ist die gewöhnliche. An verschiedenen Stellen aber, meistens im Papillarkörper, einzeln jedoch auch im tiefen Korium breiten sich Schwärme von Rundzellen aus, die in ihrem mittleren Anteil ziemlich dicht, wenn auch lange nicht so dicht angeordnet sind, als die oben beschriebenen Infiltrate. An ihren Randpartien liegen die Zellen immer mehr zerstreut und so verlieren sie sich in die normale Umgebung. Sie haben augenscheinlich keine Beziehungen zu Gefäßen oder Follikeln, sondern sind regellos im Korium gelagert.

Wiederholt man das Ergebnis kurz, so ergibt sich, daß die sichtbare Veränderung der Haut ihren Grund einesteils in Ödem und Hyperämie, Erweiterung der Gefäße, andererseits in einer Infiltration des Kutisgewebes hat. Das Infiltrat besteht aus massenhaften, zum allergrößten Teil untereinander ganz gleichen Rundzellen, die in Form, Größe und Beschaffenheit mit kleinen Lymphozyten vollkommen übereinstimmen. Die entzündlichen Veränderungen treten gegenüber dem Infiltrationsprozeß in den Hintergrund. Die Epidermis ist sehr wenig und ohne Zweifel nur sekundär am Prozeß beteiligt.

Wohl aber bestehen Veränderungen an den epidermoidalen Gebilden in der Kutis. Die Schweißdrüsen sind nicht irgendwie deutlich verändert, höchstens wäre zu bemerken, daß dort, wo sie in wenig infiltrierten Stellen liegen, sie ein dichtes Rundzelleninfiltrat umgibt. Dagegen ist nichts von Talgdrüsen zu sehen, eine Beobachtung, die schon Rodler-Zipkin (l. c.) bei ihrem Falle gemacht haben und ebenso Riehl in der Beschreibung seines Falles,



des ersten in der Literatur, verzeichnet. Zwar waren sie im Falle Riehl nicht ganz verschwunden, aber er spricht von zahlreichen atrophischen Talgdrüsen und Haarbälgen. Auch die letzteren sind bei unserem Fall ziemlich schwer verändert, was sich schon klinisch durch das Fehlen der Behaarung kennzeichnet. Die Follikel sind zum Teil enorm erweitert und durchwegs mit Epidermiszellen erfüllt, die in vielfachen Schichten bei einigen fast das ganze Lumen einnehmen, während in anderen Haarbälgen der zentrale Teil von zwiebelartig geschichteten Hornlamellen ausgefüllt ist. In der Mitte sind Haare, die sehr dünn sind, zu sehen, manchmal mehrere Lanugohärchen in einem Haarbalg. Über dem Ausgang bestehen öfters hornige Knötchen, ähnlich wie Lichen pilaris. Ähnliche Verhältnisse bestanden im Rodler-Zipkinschen Falle, der allerdings hämatologisch von unserem verschieden ist, und dementsprechend ein Infiltrat aas anderen Zellen hatte. Rusch (l. c.) sah ähnliche Hornpröpfchen, wie schon bemerkt wurde.

Zwischen der massig infiltrierten Haut des Ohres und der nur mit dichtgedrängten roten Stippchen versehenen des Rückens sind bedeutende quantitative Unterschiede im Infiltrat zu sehen, die Art der Zellen ist gleich. Auffallender ist es, daß die Verteilung des Infiltrats an den genannten Körperstellen ganz verschieden ist: Am Ohr ist unter der Epidermis eine durchgehende Zone ohne Infiltrat, die etwa dem Corpus papillare entspricht, dann, in den tieferen Teilen des Koriums ist alles dicht infiltriert, bis gegen den Ohrknorpel hin.

Anders liegt die Sache am Rücken, wo in allen Schichten dichte Stränge und Züge von Infiltrat mit fast freien Partien wechseln und man die Infiltrate oft unmittelbar unter der Epidermis, oft wieder in der Tiefe des Koriums sieht. Hier folgt das Infiltrat offenbar Gefäßen. Warum die Haut an verschiedenen Regionen verschieden befallen ist, läßt sich kaum sagen. Entsprechend der minder schweren Infiltration sieht man auch keine so hochgradigen Veränderungen der Follikel am Rücken. Talgdrüsen sind allerdings auch nicht zu sehen.

Die Erklärung der Veränderungen an den Follikeln und Talgdrüsen bereitet große Schwierigkeit. Dagegen, daß sie nur ein zufälliges Ereignis seien, spricht der Umstand, daß man sie, wie oben erwähnt, schon öfters sah. Sowohl im Fall Riehls als in dem von Rodler-Zipkin waren solche Vorgänge zu beobachten, und diese beiden Fälle haben mit unserem große Analogie, besonders der von Riehl. Merkwürdig ist auch, daß Rusch u. a. bei einer Knotenleukämie ähnliches verzeichnen. Wir können uns nun aber mehr weniger irgendeinen Zusammenhang zwischen den Follikeln, resp. Talgdrüsen und der Bluterkrankung vorstellen, als sich nicht sagen läßt, ob die als Lymphozyten anzusprechenden Zellen in der Haut entstanden sind, oder dorthin eingewandert. Letzteres ist wohl außerordentlich unwahrscheinlich, ist aber ersteres zutreffend, so kann man sich nicht erklären, warum gerade ein Bestandteil der Haut alteriert wird, während der andere, wie die Schweißdrüsen, ganz normal bleiben. Höchstens könnte man daran denken, daß durch die Umlagerung von Leukozyten ein Druck oder eine andere Schädigung für die Follikel eintritt, welche dieselben schwer in der Ernährung beeinträchtigt, so daß einzelne Teile, die Talgdrüsen, ganz zugrunde gehen, andere, die Haarbälge, entarten und statt Haaren nur Hornmassen von der Wand her produzieren. Eine Neubildung in die Tiefe wuchernder Epidermiszapfen, wie es Rodler-Zipkin beschreibt, konnten wir nicht feststellen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß unser Patient einen Fall darstellt, welcher der seltensten Form der Hautleukämie entspricht, wie sie Riehl als erster beschrieb. Es ist dabei sehr merkwürdig, daß im Gegensatz zu Riehl und Rodler-Zipkin, deren Patienten im Endstadium schwerster lymphatischer Leukämie standen, hier ausgedehnte Hautveränderungen vorhanden sind, obwohl das Blutbild und das Allgemeinbefinden, entsprechend der kurzen Dauer der Krankheit, noch relativ wenig ausgesprochen ist: Der Kranke, dessen Leiden erst einige Monate besteht, fühlt sich im allgemeinen noch ganz wohl,

die Zahl der Leukozyten ist nicht übermäßig und nur das relative Überwiegen der kleineren Leukozyten zeigt an, welcher Natur das Leiden ist.

Das Überwiegen der Hautveränderung im ganzen Krankheitsbilde, die enormen Lymphozytenmassen in der Haut, bei mäßiger Lymphozytose im Blut, bei geringer Lymphdrüsen- und so gut wie fehlender Milzschwellung zeigt an, daß die Bildungsstätte dieser Lymphozyten vermutlich die Haut sein dürfte, was ja an sich nicht unwahrscheinlich ist. Denn es ist ebensogut möglich, daß die Uberproduktion von Lymphozyten zuerst im lymphatischen Apparat der Kutis einsetzt, wie sie es in anderen Fällen in der Milz, dem Knochenmark usw. tut.

Und wir müssen sagen, daß alles dafür spricht, daß gerade die diffuse, erythrodermieartige schnelle Verbreitung besonders für primäre lymphatisch leukämische Hauterkrankung spricht, mehr als die umschriebene Tumorbildung oder gar die uncharakteristischen Leucémides, welch letztere eher als Toxikosen der Haut anmuten. Wir können vielleicht in der erythrodermieartigen Hautleukämie die typische Form, die eigentliche Leukaemia cutis erblicken.

Durch den Kriegsausbruch hat sich die Vollendung der Arbeit verzögert. Inzwischen ist der Kranke an einer Pneumonie gestorben, es mögen daher die Obduktionsdiagnose, der Befund und das Ergebnis der histologischen Untersuchung der Organe folgen:

Anatomische Diagnose: Leukämische Infiltrate der Haut, frischere und ältere leukämische Veränderungen fast sämtlicher Lymphdrüsen des Körpers. Leukämische Wucherungen in der Milz mit Vergrößerung der Milz. Umschriebene kleinste und mehr diffuse leukämische Herdchen in der Leber. Schrumpfnieren auf der Basis seniler Gefäßveränderungen. Senile Verkalkung des Thorax. Perikardiale Petechien, Verkalkungen an Mitral- und Aortenklappen. Senile Atheromatose der Koronararterien des Herzens. Geringfügige trabekuläre Hypertrophie des rechten Ventrikels. Lungenemphysem. Bronchopneumonische Herde teils frischeren, teils älteren Datums im linken Unterlappen. Splenisation des linken Unterlappens. Stauung in Leber und Nieren. Alte Leistenhernie rechts (Netzhernie).

Leiche eines alten Mannes mit bräunlicher Färbung der Haut, besonders des Thorax und der oberen Extremitäten. Haut sehr rigid und



oberflächlich schilfernd, auch mit zahlreichen kleinen bräunlichen Pigmentflecken. Massenhafte, bläulichrote, z. T. auf Gefäßerweiterung, z. T auf Blutung zu beziehende Flecken der Haut. Ausgedehnte livide Verfärbung der Haut am Rücken und in beiden Hypochondrien. Besonders im Gesicht deutlich hervorstehende Infiltrationen der Haut und des Unterhautgewebes, spez. am rechten Ohr, dessen Läppchen stark verdickt ist. Eine Menge flacher, braunrötlich gefärbter Infiltrate der Haut an der Stirn. Der Schädel ist völlig kahl, am Hinterkopf eine ganz flache ulzerierte, der Epidermis beraubte Stelle. Durchschnitte durch die Infiltrationsstellen der Kopfhaut zeigen ein weißliches Infiltrat, teils mehr in der Oberfläche, teils auch in den tieferen Schichten der Kutis. Die Lymphdrüsenpakete sind besonders in der Inguinalgegend sehr deutlich zu fühlen, ferner erscheinen die Kubitaldrüsen palpabel, während die übrigen Drüsenregionen für die Palpation jedenfalls nicht nennenswert vergrößert erscheinen. Eine genauere Präparation zeigt die Lymphdrüsen rechts am Halse ein wenig vergrößert, derb und auf dem Schnitt von eigentümlich glasigem grauweißem Aussehen. Die Lymphdrüsen sind z. T. pigmentiert. Auf der linken Halsseite finden sich ebenfalls geschwollene Lymphdrüsen, deren Farbe mehr dunkelrötlich ist, die auf dem Durchschnitt Einlagerungen von grauweißen Knötchen im dunkelroten Drüsenparenchym erkennen lassen. Die Inguinaldrüsen zeigen auf dem Schnitt ein graurotes, mit vielen grauweißen Knötchen durchsetztes Aussehen. Zwerchfellstand rechts 4., links 5. Rippe. Leber überragt den Rippenbogen nicht, vorderer Milzpol liegt auch hinter dem Rippenbogen zurück. Das große Netz ist verdickt, schwielig weiß, in einem Leistenbruchsack rechts leicht adhärent. Peritoneum überall glatt. Mesenteriale Lymphdrüsen klein, aber doch alle, auch die kleinsten deutlich. Das ganze Mesenterium sieht infolge Anwesenheit vieler kleiner Lymphdrüsen körnig aus, diese Lymphdrüsen sind weiß, ganz homogen, derb, entsprechen also in ihrem Aussehen den Lymphdrüsen auf der rechten Halsseite.

Die Milz ist mit dem Zwerchfell verwachsen, ist deutlich vergrößert, ihre Kapsel ist verdickt. Die Lymphdrüsen am Milzhilus z. T. ebenfalls vergrößert, z. T. dunkelrot mit eingelegten weißen Knötchen. Länge der Milz 16 *cm*, Breite 10 *cm*, Dicke $5^1/_2$ *cm*. Kapsel stark gespannt, stellenweise bräunlich rostfarben pigmentiert. In der dunkelroten Milzpulpa, die nur in Resten noch vorhanden ist, sieht man neben geschwollenen Follikeln ein graurötliches markiges Gewebe, welches die Pulpa fast völlig verdrängt hat.

Leber nicht vergrößert, an der Leberpforte vergrößerte Lymphdrüsen, auch wieder mit weißen Einlagerungen. Das Organ ist livid rot gefärbt. Im linken Leberlappen kleine grauweißliche Knötchen schon unter der Kapsel zu sehen; auf dem Durchschnitt sieht man in dem gestauten dunkelroten Lebergewebe grauweiße Infiltrationen und Knötchen.

Die linke Niere livid rot, Konvexität des Organs mit vielen Einziehungen versehen, Oberfläche vielfach feinkörnig, die Rinde schmal, die Gefäße stark vorspringend, auf dem Durchschnitt sind makroskopisch in



der Niere keine weißlichen Einlagerungen zu sehen. Die Nierenarterie ist ein wenig rigid, nicht verengt, eher etwas weit, die Intima glatt.

Rippenknorpel verkalkt, zwischen Korpus und Manubrium sterni findet sich eine weiche Stelle. Das Mark im linken Femur zeigt ein mehr graurötliches Mark und leicht gallertiges Fettmark, deutliche weiße Knötchen sind nicht zu sehen. Das Mark des Sternums ist teils pulpös rötlich, teils gallertiges Fettmark. Auch die mediastinalen Lymphdrüsen größer als normal. Herzbeutel leer. In der linken Pleurahöhle ein wenig trübe Flüssigkeit. Kleine Blutungen am Abgang der großen Gefäße, am rechten Herzohr und auch sonst da und dort im Perikardium. Das Blut ist flüssig, ganz schlecht geronnen, nur wenig ganz weiche Speckgerinnsel finden sich.

Das Herz ist von ansehnlicher Größe, rechts stark von Fett überlagert. Der rechte Vorhof weit, der rechte Ventrikel im Trabekularsystem etwas stärker als normal, die Ansatzstellen der Aortenklappen etwas verdickt und verkalkt, Klappen selbst ein wenig rigid, auch die Ansatzstelle der Mitralis ist verkalkt; sämtliche Klappen sonst dem Alter entsprechend, ohne bemerkenswerte Veränderungen. Herzmuskel bräunlich gefärbt, mit graugelblichen Einlagerungen. Koronararterien weit, in der Wand ein wenig verdickt mit wenig gelblichen Einlagerungen in der Intima.

Linke Lunge: der Oberlappen stark gebläht, bis in die Ränder hinein, in den hinteren Teilen teigig von Konsistenz, Unterlappen blaurot, schon bei der Betrachtung von der Oberfläche her sieht man graue, sich buckelig vorwölbende pneumonische Infiltrate. Auf dem Durchschnitt durch den Unterlappen finden sich in das luftleere, dunkelrote Lungenparenchym eingestreut, zahlreiche gelbliche, z. T. eiterartig erweichte Infiltrate; daneben aber frischere, graurote, körnige Infiltrationen. Der Oberlappen zeigt einen etwas vermehrten Saftgehalt. Die rechte Lunge zeigt ebenfalls Ober- und Mittellappen stark gebläht, der Unterlappen dunkelrot, aber lufthaltig. Die Bronchien sind mit einem eitrigen Schleim gefüllt.

Der Magen zeigt starke Kontraktionsfurchen; nach deren Ausgleichen erscheint die Schleimhaut verdickt mit glasigem Schleim bedeckt. In der Pars pylorica ist die Schleimhaut schwarzgrünlich verfärbt. Der Schließmuskel ist etwas verdickt. Pankreas auf einem Längsschnitt vollständig intakt. Die retrogastrischen und retroperitonealen Lymphdrüsen der Bauchhöhle sind in der gleichen Weise verändert wie die bereits beschriebenen Drüsen. Die Schleimhaut des gesamten Dünndarms ist glatt, nirgends verdickt, die Lymphapparate sind zumeist kaum sichtbar, auch der Dickdarm ist ohne Veränderungen.

Beide Nebennieren groß, reichlich Marksubstanz, Rinde zumeist ganz entfettet, sonst keine Besonderheiten. Die rechte Niere ist wie die linke.

Die Blase ist weit, mit stark vorspringenden Muskelbalken und glatter Schleimhaut, Prostata zeigt in beiden Lappen rundliche, derbe, knollige Einlagerungen, so daß sie im ganzen etwas doppelt so groß wie normal erscheint, Samenblasen und übrige Genitalien intakt. Lymph-

drüsen entlang der großen Gefäße in der bereis mehrfach beschriebenen Weise verändert.

Beide Tonsillen klein, enthalten einige gelbe Pfröpfe. Schleimhaut des Ösophagus glatt, blaß, Schleimhaut des Kehlkopfes und der Trachea mit dickem, glasig-grünlichem Schleim bedeckt, sonst aber auch glatt. Die Lymphdrüsen entlang der Trachea sind mit anthrakotischen Einlagerungen versehen, die meisten dunkelschwarzrot mit grauweißen Einlagerungen, ein anderer Teil enthält vollständig erweichte graugelbe Massen. Beide Schilddrüsenlappen sind vergrößert durch knollige glasige braune Einlagerungen, von denen ein Teil vollständig verkalkt, resp. verknöchert erscheint. Absteigende Aorta zeigt atherosklerotische und verkalkte Herde.

Leber: Das Lebergewebe ist insofern intakt, als die Leberzellen keine Veränderungen aufweisen. Es bestehen leichte Zeichen von Stauung. In dem Stützgewebe finden sich, ziemlich reichlich, Ansammlungen von Lymphozyten eingestreut, die manchmal nur ganz kleine Gruppen darstellen, öfter aber auch Haufen von Hunderten von Zellen.

Nieren: Neben den Zeichen der arteriosklerotischen Schrumpfniere findet man da und dort ins Stützgewebe eingelagert Haufen von Lymphozyten, jedoch beträchtlich seltener als in der Leber.

Milz: Die Milzfollikel sind in großer Zahl normal beschaffen vorhanden. An den Arterien und Billrothschen Venen keine wesentlichen Veränderungen; an einigen Stellen sieht man auch diffuse Zellanhäufungen, doch sind keine besonders reichlichen, großen oder dichten Rundzelleninfiltrate zu sehen. Die Verhältnisse sind nicht allzusehr von der Norm abweichend.

Lymphdrüsen: Das Gewebe ist eher zellarm, die Gefäße sind sehr erweitert, auch sonst leichte Reizerscheinungen, keine wesentliche Rundzellenvermehrung.

Knochenmark: Die überlassenen Stückchen aus der Femurdiaphyse sind reines Fettmark.

Darm: Die im Bereich der Payerschen Plaques entnommenen Stücke sind nicht irgendwie charakteristisch verändert.

Fassen wir die Organbefunde zusammen, so läßt sich sagen, daß die leukämischen Veränderungen wohl in der Haut am allerausgeprägtesten sind, zunächst erscheint noch die Leber einigermaßen beteiligt, doch weit weniger als die Haut. Gerade die Blutorgane, Milz, Mark, Lymphdrüsen, sind am wenigsten alteriert. Dieser Umstand kann gewiß die Annahme stützen, daß in unserem Falle die Haut der primäre Sitz der leukämischen Erkrankung ist, während die inneren Organe nur sekundär beteiligt sind. Es scheint diese Annahme auch keineswegs unmöglich, da wir wissen, daß die Haut lymphoides Gewebe enthält, welches wohl der Ausgangspunkt des Leidens sein dürfte.

Der Fall dürfte dazu geeignet sein, die u. a. von Pinkus aufgestellte These zu stützen. daß wir es in diesen Fällen mit primärer leukämischer Hauterkrankung zu tun haben. Der Blutbefund ist erst Folge der Hauterkrankung, die vermehrten Lymphozyten im Blut stammen aus der Haut. Demnach wäre es auch nicht so important, wie stark die Blutveränderung ausgeprägt ist, wie solches von verschiedenen Seiten hervorgehoben worden war.

Nachschrift: Zufällig hatte Verf. Gelegenheit, die Haut einer Patientin der v. Müllerschen Klinik zu untersuchen, die hämologisch und klinisch dem beschriebenen Falle ganz analog war; auch der histologische Befund der Haut entsprach vollkommen unserem Fall.

Nachschrift: Nach Vollendung der Arbeit erschien im „Archiv für Derm. und Syph." eine Zusammenstellung mehrerer Fälle von Leukaemia cutis von Bernhardt. Fünf derselben haben nach B. den Charakter der Erythrodermie. Wenn nun B. die Erythrodermie für die häufigste Form der Hautleukämie hält, glaubt Verf. nicht beipflichten zu können, da sowohl in die Gruppe der Tumoren als besonders in die der Leukämide gehörige Fälle entschieden öfter beschrieben sind. Auch möchte Verf. die Pityriasis rubra Hebra durchaus nicht mit Leukämie identifizieren, sie ist eine ungeheuer seltene, aber wohlcharakterisierte Krankheit, die sich auch von den subakuten generalisierten Dermatitisfällen mit Exfoliation unterscheidet. Vor allem ist sie, im Gegensatz zur leukämischen Erythrodermie, immer sofort (in wenigen Wochen) universell und führt auch rasch zum Tode. Daß die Mykosis von Leukämie different ist, kann wohl kaum bezweifelt werden.

Literatur.

1. Rahel, Rodler-Zipkin. Über einen Fall von akuter, großzelliger lymphatischer Leukämie mit generalisierter Hauterkrankung. Virch.-Arch. 197. pag. 135. — 2. Pinkus. Über Hautveränderungen bei lymphatischer Leukämie. Arch. f. Derm. u. Syph. 1899. — 3. Nicolau. Contribution à l'étude clinique et histologique des manifestations cutanées de la leucémie et de la pseudoleucémie. Ann. de derm. et de syph. 1904. — 4. Bisiadetzki. Wiener medizin. Jahrbücher 1876. — 5. Bosselini. Archiv für Derm. u. Syph. 108. pag. 83. — 6. Dencker. The journal of americ. med. association. Febr. 1911. p. 417. Refer. Arch. 109. p. 377. — 7. Rusch. Wiener derm. Gesellschaft 15. Febr. 1911. Archiv für Derm. und Syph. 108. pag. 269.

Die Erklärung der Abbildung auf Taf. III ist dem Texte zu entnehmen.



Aus der Königlichen dermatol. Universitätsklinik in Breslau.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. A. Neisser.)

Über Kutis-Myome und Keloidbildung im Bereiche einer Akrodermatitis chronica atrophicans.

Von Dr. **J. Smilovici,**
Assistenten der Klinik.

(Hiezu Taf. IV u. V.)

Den vorliegenden Fall, der nach jeder Richtung hin dem typischen Bilde der Akrodermatitis chronica atrophicans entspricht, würden wir nicht veröffentlichen, wenn nicht einige Nebenerscheinungen unser besonderes Interesse hervorriefen.

Zunächst die kurze Krankengeschichte:

Anamnese: Patientin Josefa V. im Alter von 54 Jahren, unverheiratet, Köchin. Von 13 Geschwistern leben noch 6 (die anderen 7 als kleine Kinder gestorben). Die Eltern waren stets gesund, die Mutter, eine 86jährige Greisin, lebt noch. Ähnliche Affektion weder bei Geschwistern noch bei anderen Angehörigen der ziemlich zahlreichen Familie.

Bis zum Alter von 19 Jahren war Patientin stets gesund. Plötzlich machte sich „Reißen" in der linken großen Zehe bemerkbar. Dieses Leiden stieg ziemlich rasch, so daß nach kurzer Zeit das Kniegelenk wie auch der obere Teil des Oberschenkels mit angegriffen waren. Der behandelnde Arzt betrachtete es als eine rheumatische, infolge einer Erkältung aufgetretene Erkrankung. Nach dreimonatiger Dauer schienen die Beschwerden abzuklingen und schwanden allmählich. Es blieb aber eine Rötung zurück, die mit der Zeit intensiver wurde, ohne aber besondere Beschwerden zu machen. Nur bei Wetterveränderung trat stets eine Art unangenehmes Stechen auf.

Die zurückgebliebene Hautveränderung bildete für die Patientin kein Hindernis in der Ausübung ihres Berufes, so daß sie sich an diesen Zustand gewöhnte, ihm keine Wichtigkeit schenkte, bis sie eines Tages — 6—7 Jahre später — durch das Erscheinen kleiner, um das Kniegelenk zerstreute „Bläschen" aufmerksam wurde. Diese waren leicht juckend, und bei kräftigerem Reiben schien es, als ob sie sich mit einer blutigen



Flüssigkeit füllten; manche platzten sogar und zeigten dann eine kleine Wunde, die nach kurzer Zeit unter Hinterlassung von flachen weißen Narben abheilten. Seit einigen Jahren aber sind keine Bläschen mehr aufgetreten und keines von den jetzt bestehenden Knötchen ist durch Reibung verletzt worden. In den letzten 2—3 Jahren spürte Patientin bei längerem Stehen starke Müdigkeit, so daß sie angeblich ihrem Berufe nicht mehr nachgehen konnte. Zur Begutachtung dieser Beschwerden wurde uns Patientin von der Landesversicherungsanstalt Schlesien eingeliefert.

Status: Mittelgroße (1·56 *m*), gut genährte Frau mit etwas schlaffer Muskulatur. Fettpolster nicht besonders entwickelt. Innere Organe ohne Veränderungen. Lungen frei (abgesehen von einer leichten Bronchitis). Digestion, Zirkulation o. B. Urin frei von Eiweiß oder Zucker. Gewicht 61 *kg*.

Augen, Ohren, Schleimhäute normal. Seit 5 Jahren Menopause. Seit dieser Zeit öfters Nasenbluten, welches 3—4 mal im Monat und meistens Nachts auftritt.

Extremitäten. Beine: Beide Oberschenkel zeigen schon von der Inguinalfalte ausgehend folgenden Befund: An den Streckseiten (sowohl dem inneren wie auch dem äußeren Teil derselben) ist die Haut leicht atrophisch. Diese Atrophie wird um so deutlicher, je mehr wir uns den Knien nähern. Die Haut ist von zahlreichen, intensiv blau verfärbten hervortretenden Venen durchzogen, deren Zahl und Kaliber auf den Innenseiten der Oberschenkel bedeutend größer ist. Auf dem unteren Drittel beider Oberschenkel und bis auf die Unterschenkel gehend, mehr um das Kniegelenk, finden sich mehrere etwa bohnengroße braungelbe Herde, die über das Hautniveau prominieren und scharf umgrenzt sind. Obwohl diese beim Berühren eine weichere Konsistenz zeigen als die umgebende leicht atrophische Haut, behauptet dennoch die Patientin, sie habe an den Stellen das Gefühl knorpeliger Einlagerungen. Beim Eindrücken der Knötchen klagt Pat. über Schmerzen. Am rechten Oberschenkel — in der Knötchengegend — zeigen sich zwei etwa markstückgroße flache Herde mit stark gefalteter weißer narbiger Haut. Angeblich sind diese die Reste von 2 aufgegangenen, wundgeriebenen Bläschen und sollen schon seit über 20 Jahren bestehen.

Auf der Grenze der Ober- und Unterschenkel, und zwar um die Gegend der Kniescheibe, sehen wir stark atrophische, blau verfärbte und mit zahlreichen Fältelungen versehene Haut. Diese dehnt sich streifenartig auf die Streckseite beider Unterschenkel aus, zeigt aber nur die bläulich-rote Verfärbung und Atrophie. Die Knötchen fehlen völlig auf der rechten Seite; links sind sie nur sehr spärlich vorhanden (am unteren Drittel, in der Nähe der Crista Tibiae 2 kleine Knötchen). Die oben erwähnte Fältelung ist hier nicht zu sehen.

Die auf dem unteren Teil der Kniegegend hervorstehenden Knötchen sind bedeutend kleineren Kalibers als die an den Oberschenkeln. Die Beugeseite sowohl der Oberschenkel wie auch der Kniegegend zeigen



abgesehen von der schon erwähnten leichten Atrophie keine Veränderungen und auch keine Knötchen. Auffallend wenig atrophisch sind die Waden. Ganz isoliert betrachtet, ist die Atrophie kaum merkbar.

Am eklatantesten sind die Veränderungen beider Fußrücken. Die Haut ist hier bis dicht an den Zehen von livider, an den Rändern mehr roter Farbe. Die Atrophie sowie die Ektasie der Gefäße treten am deutlichsten hervor, und zwar zeigt sich besonders auffallend die bei Akrodermatitis chron. atroph. stets erwähnte Fältelung und das deutliche Aussehen wie zerknittertes Zigarettenpapier. Diese stark atrophischen Herde sind ziemlich scharf umgrenzt von einer weniger atrophischen, leicht infiltrierten Zone, die allmählich ins Gesunde (den Rand des Fußes) übergeht. In der Mitte dieser Atrophie-Herde fallen an beiden Seiten mehrere ziemlich parallel verlaufende, keloidartig aussehende Streifen auf, deren Zahl und Lagerung fast symmetrisch ist, abgesehen von einem auf dem linken Fußrücken quer verlaufenden Streifen, der mit den anderen eine Z-Form bildet.

Im ganzen machen die Dorsalseiten beider Fußgelenke den Eindruck, als wenn sie durch enganschließende Stiefeln eingeschnürt wären. Die Zehen sind, abgesehen von der linken großen Zehe, frei. Bei dieser ist die Haut der Rückenseite atrophisch und die Atrophie ist mit dem großen primären Herde verbunden. Auf dieser streifenartigen atrophischen Zone zeigt sich ein denen auf den Fußrücken befindlichen ähnlicher Keloidstreifen, und auf der Mitte der Zehe — auch im Atrophischen liegend — ein halbkugeliges, ziemlich großes Knötchen. Sonst sind keine Veränderungen bemerkbar. Fußränder und -Sohlen normal. Links ausgesprochener Plattfuß, rechts bedeutend weniger. Nägel leicht krallenförmig.

Obere Extremitäten: Oberarme o. B. Auf der Streckseite der Unterarme zieht sich ein etwa 3 *cm* breiter blauer Streifen vom Ellbogen aus, dem Verlauf der Ulna entsprechend, bis dicht an das Handgelenk hin. Die im oberen Drittel bestehende scharfe Abgrenzung wie auch die Farbenintensität dieser Streifen nimmt nach unten hin allmählich ab. Am unteren Teil ist er weniger breit, von rot-gelblicher Farbe und viel weniger atrophisch (mehr das Infiltrationsstadium bildend). Das untere Ende des Streifens verliert sich in der scheinbar gesunden Haut der Handrücken und Finger.

Zu erwähnen wäre noch ein am linken Ellbogen unter der Haut befindliches Knötchen, knorpelig, linsengroß, frei beweglich, nicht prominent. Nur bei exzessiver Beugung des Armes macht sich das Knötchen als eine deutliche Erhebung bemerkbar. Auf Druck wie auch bei dem Versuch, dasselbe mit der darüber liegenden Haut vom Ellbogen abzuheben, zeigt sich keine besondere Empfindlichkeit. Beugeseiten der Unterarme, Hände, Finger, Nägel o. B. Die an den Zehen bemerkte Krallenform ist hier sehr wenig angedeutet.

Auf der übrigen Haut des ganzen Rumpfes keine atrophischen Veränderungen. Nur auf den Mammae wie in der Mitte des Rückens je

ein Knötchen, die makroskopisch denen der unteren Extremitäten sehr ähnlich sind.

Die von der Atrophie befallenen Stellen sind gegen Wärme und Kälte wenig empfindlich; dagegen sehr überempfindlich beim leichten Stechen mit einer feinen Nadel. Der kleinste Stich, der bei den Zehen und Fingern schmerzlos vertragen wird, ruft hier starkes Zucken hervor.

Die Wassermann-Reaktion fiel negativ aus, ebenso bestand keine Reaktionsfähigkeit auf Alt-Tuberkulin. Sowohl $^1/_{10}$ *mg* wie auch 1 *mg* A.-T. riefen weder lokale noch allgemeine Reaktion hervor.

Im Blutbild keine Verschiebung der normalen Zahlenverhältnisse.

Histologische Untersuchung.

Aus dem Innenteil der Streckseite des rechten Oberschenkels wurde das am höchsten gelegene Knötchen mit einem Teil der umgebenden Haut exzidiert, in 10%igem Formalin, dann in 70, 80, 96%igem und absolutem Alkohol gehärtet und in Paraffin-Einbettung geschnitten. Die Schnitte wurden in Hämatoxylin-Eosin, van Gieson und auf elastische Fasern gefärbt. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte die Haut folgendes Bild:

Das Epithel selbst bietet keinen besonderen Befund. Das Stratum corneum leicht lamellär; Keratohyalinschicht ziemlich verdünnt (einschichtig). In der Epithelzellenlage keine besonderen Veränderungen. Die Basalzellenschicht verläuft leicht wellig bis gerade oberhalb des weiter unten zu beschreibenden Tumors. Sie ist pigmenthaltig, und zwar wechseln Gruppen von pigmenthaltigen und pigmentlosen Zellen miteinander ab. In den pigmenthaltigen Zellen erfüllen die Pigmentkörnchen vornehmlich den oberen Pol der Zellen, finden sich indessen auch zu beiden Seiten des Kernes.

Der Papillarkörper ist ganz verstrichen. Die subpapilläre Schicht besteht aus einer dünnen Reihe von glattverlaufenden Bindegewebszellen, in der man auch vereinzelte epitheloide Zellen erblicken kann. Dicht unter der Subpapillarschicht, z. T. ohne Grenze in diese übergehend, fällt bei der weiteren mikroskopischen Besichtigung der Kutis — schon mit der kleinsten Vergrößerung — ein von der Epidermis durch die schon vorhin erwähnte dünne Schicht von glattlaufendem, verhältnismäßig wenig Saftlücken enthaltenden Bindegewebe getrennter Tumor auf, der insgesamt wie ein mächtiger ovaler Fremdkörper in das Gewebe eingelassen erscheint und der sich sowohl tinktoriell als auch morphologisch in auffälliger Form von dem übrigen Gewebe abhebt. Besonders ist dieser Unterschied aus der Differential-Färbung nach Unna ersichtlich (cfr. Tafel). Mit etwas





stärkerer Vergrößerung betrachtet, zeigt sich der Tumor aus büschelartigen, nach verschiedenen Richtungen hin verlaufenden Elementen bestehend. Die einzelnen durch Lymphräume getrennten Bündeln bestehen aus parallel aneinander gelagerten langen Zellen, die auf Querschnitt fazettenförmig aussehen. In diesen Zellen sehen wir stäbchenartige Kerne, die der Längsachse der Zellen ziemlich parallel liegen. Die Verteilung dieser Kerne ist ganz verschieden. Während sie bei einigen Bündeln in jeder Zelle vorhanden sind, erscheinen diese in verschiedenen anderen Stellen ganz spärlich und bei einzelnen fehlen sie ganz. Auch die Form der Kerne ist nicht überall dieselbe: Stäbchenförmig in einzelnen Bündeln (wo sie reichlicher zu sehen sind), mit zugespitzten Enden (spindelförmig) in anderen. Entsprechend den morphologischen und tinktoriellen Eigenschaften sind diese Zellenbilder als glatte, z. T. degenerierte Muskelfasern anzusprechen. In der Mitte einzelner Faserbündel verlaufen kleine Gefäße, deren Wände selbst infiltriert und von einer dünnen Schicht von Rundzellen umgeben sind. Bei genauer Betrachtung der Lagerung der Tumorteilchen gewinnt man den Eindruck, als wenn die Wucherungen der Muskelbündel von hier aus, von der glatten Muskulatur der Gefäße, von der sie sich tinktoriell nicht unterscheiden, ausgingen. Die Wand dieser kleinen bis mittleren Arterien weist ein normal entwickeltes Netz von elastischen Fasern auf.

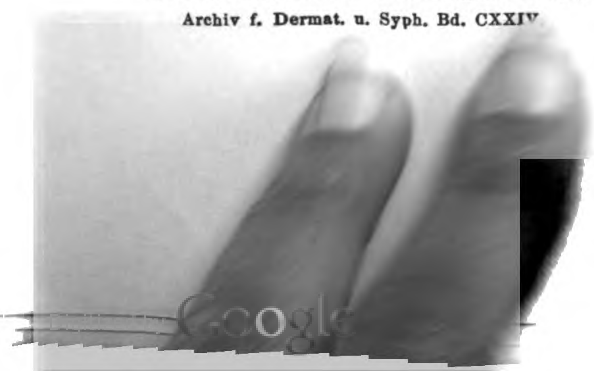
Im Gegensatz zu der erwähnten großen Ähnlichkeit mit der Muskulatur der Gefäße sehen wir einen der glatten Hautmuskulatur gehörenden Streifen mit reichlichen Kernen versehen und welcher sich sowohl tinktoriell wie auch morphologisch von den Tumorzellen unterscheidet.

Die elastischen Fasern sind in den den Tumor umgebenden Partien erhalten, fein verzweigt, bis hoch in den Papillarraum hinein. Direkt an der Grenze des Tumors und innerhalb desselben sind die elastischen Fasern spärlich, in ihrer Kontinuität angegriffen und nehmen an Zahl und Länge besonders nach dem Zentrum hin ab, bis sie dort gänzlich schwinden.

Auf der Grenze des Tumors, vornehmlich im Bindegewebe, doch auch diese Grenze überschreitend und in den Tumor hineingehend, finden sich gestreckt verlaufende Infiltrate, hauptsächlich aus runden protoplasmaarmen Zellen bestehend. Neben diesen, aber viel spärlicher, sind auch epithelioide Zellen zu sehen.

Die Follikel sind spärlich vorhanden. Hie und da sieht man ein einzelnes Härchen. Die Schweißdrüsen zeigen keine wesentlichen Veränderungen, abgesehen von einer spärlichen Umgebung von Infiltrationszellen.

Es handelt sich also um einen aus der Kutis ausgehenden und dieser angehörenden isolierten Tumor, der aus z. T. kernhaltigen, z. T. degenerierten Muskelfasern besteht. Dieser Tumor wirkt gewissermaßen traumatisch auf das über ihn befindliche Gewebe, indem es den Papil-





larkörper zur Abflachung bzw. zum Schwinden und ebenso eine Verdichtung des Bindegewebes zustande gebracht hat.

Soweit uns die Literatur zugänglich war, ist ein ähnlicher Fall noch nicht veröffentlicht worden. Wohl sind verschiedene Arbeiten über „Einlagerungen bei Akrodermatitis atrophicans" (Herxheimer) erschienen und ebenso umfangreiche Arbeiten über Kutis-Myome (Sobotka). In keiner der oben erwähnten Arbeiten haben wir einen Fall finden können, wobei Kutis-Myome und keloidartige Einlagerungen festgestellt worden sind, wo also alle drei Befunde bei ein und demselben Falle zusammentreffen.

Nachtrag zur Krankengeschichte: Wenige Monate später (Januar 1916) demonstrierten wir die Patientin bei einer Versammlung Breslauer Dermatologen. Bei dieser Gelegenheit fiel uns die an der Exzisionsstelle eingetretene Veränderung auf. Die ganze Narbe und ebenso die umgebende Haut waren stark infiltriert, keloidartig und ziemlich druckempfindlich.

Zusammenfassung: Bei einem Fall von Akrodermatitis chronica atrophicans beider Extremitätenpaare fanden wir multiple Kutis-Tumoren, deren histologische Untersuchung uns erlaubt, sie als Myome zu bezeichnen. Fast alle traten in den von Atrophie befallenen Stellen auf. Wo die Haut von der Atrophie am stärksten angegriffen war, und nur hier (Fußrücken), fanden wir keloidartige streifenförmige Einlagerungen.

Eine plausible Erklärung für das Auftreten der Myome in den atrophischen Bezirken vermag ich nicht zu geben. Vielleicht spielt die verminderte Resistenz den Wucherungstendenzen gegenüber eine Rolle.

Was die Keloidbildung anlangt, so dürfen wir vielleicht auf Grund des nachträglichen Befundes annehmen, daß Patientin eine besondere Prädisposition zur Keloidbildung hat und daß diese an solchen Stellen auftreten, wo die Haut durch mechanische Reizungen angegriffen ist.

Literatur.

Herxheimer und Hartmann. Über Akrodermatitis chron. atrophicans. Archiv für Derm. Band LXI. — Herxheimer und Schmidt. Über „strangförmige" Neubildung bei Akrodermatitis chron. atrophicans. Archiv f. Derm. Bd. CV. — Sobotka. Klinische, histologische und vergleichende Beiträge zur Kenntnis der Kutismyome.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV u. V.

Fig. 1. Dorsalseite des Fußes und Unterschenkels (Sprunggelenk) mit Keloiden.

Fig. 2 Unterarm mit atrophischen Streifen.

Fig. 3. Oberschenkel: Atrophische Haut mit Tumoren.

Fig. 4. Übersichtsbild (bei schwacher Vergrößerung).

Fig. 5. Starke Vergrößerung. Innerhalb des Muskeltumors befindliche Arterie mit infiltrierter Wand. Kernarme und kernreiche Muskelbündel.



Über die Ausbreitung der Syphilis in der männlichen Zivilbevölkerung Budapests während des Krieges.

Von Prof. **Ludwig Török** (Budapest).

Ärzte, welche sich in Krankenhäusern, Kliniken und Polikliniken mit der Behandlung von syphilitischen Kranken befassen, können ohne weiteres aus der Tatsache, daß an den betreffenden Abteilungen die Zahl der syphilitisch Erkrankten zunimmt, den richtigen Schluß ziehen, daß sich die Syphilis während des Krieges in der Zivilbevölkerung ausbreitet. Die beifolgende Tabelle, in welcher außer der Zahl der Syphilitiker auch die der an Ulcus molle und Skabies Erkrankten vermerkt ist, bezieht sich auf das Krankenmaterial der unter meiner Leitung stehenden Abteilung für Hautkranke der Budapester Poliklinik. Die Steigerung der Zahl der Syphilitiker ist auffallend.

Budapester Klinik	1913	1914	1915
Syphilis primaria	88	83	160
Syphilis secundaria	428	399	478
Syphilis tertiaria	9	8	14
Ulcus molle	221	194	410
Skabies	319	542	1011[1])
Gesamtzahl der Hautkranken	4651	5601	5702

Über den Grad der Ausbreitung der Syphilis in der Zivilbevölkerung geben aber solche Statistiken keine Aufklärung. Eine solche ist bloß von der Beobachtung

[1]) Das besondere Anwachsen der Zahl der an Krätze Erkrankten ist zum guten Teile auf das Zuströmen galizischer Flüchtlinge nach Budapest zurückzuführen. Diese scheinen mit besonderer Vorliebe gerade die Ambulanz der Poliklinik aufgesucht zu haben.



geschlossener Kreise der Bevölkerung zu erwarten, wie sie die Krankenkassen darstellen.

Auf die Bedeutung der Beobachtung geschlossener Kreise für die Statistik der Syphilis habe ich schon vor 20 Jahren aufmerksam gemacht (s. Archiv f. Dermatologie und Syphilis, 1895, Band XXXI, „Die Verbreitung der Syphilis in Budapest und ihre Prophylaxe") und gleichzeitig auf die Fehler anderer Morbiditätsstatistiken der Syphilis hingewiesen. Freilich fehlerlos ist auch die von mir empfohlene statistische Methode nicht, da sie Zahlen liefert, welche hinter der Wirklichkeit zurückbleiben. Wenn wir nämlich bloß jene Kranken registrieren, welche an den spezialistischen Ambulatorien einer Krankenkasse zur Beobachtung gelangen, dann bleiben die Fälle, welche andere Ärzte aufsuchten, aus der Statistik weg. Wir wissen demnach von den auf diese Weise gewonnenen Zahlen das eine ganz sicher, daß sie kleiner sind als die der tatsächlich vorhandenen Syphilitiker.

Auf welche Weise diese Zahlen dennoch zur annähernden Bestimmung der Zahl der syphilitisch Erkrankten von Budapest verwertet werden können, habe ich in der oben angeführten Arbeit gezeigt. Das Verfahren ähnelt dem des Chemikers, der die Quantität einer gelösten Substanz in einer größeren Menge einer Lösung nachzuweisen hat, oder der Methode der Blutzählung. Bekanntlich wird der Gehalt der gelösten Substanz, bzw. der Blutzellen, in einer abgemessenen Quantität der Lösung, bzw. des Blutes, bestimmt und die ganze Menge der gelösten Substanz, bzw. der Blutzellen, durch Berechnung bestimmt. Bei der Beobachtung geschlossener Kreise der Bevölkerung zwecks Berechnung der Gesamtzahl der Syphilisfälle einer Stadt wird an einem Bruchteile der Bevölkerung der betreffenden Stadt die minimale Erkrankungszahl an Syphilis bestimmt, worauf die gewonnene Verhältniszahl auf jenen Teil der Bevölkerung umgerechnet wird, welcher im Alter der beobachteten Einwohner steht. Als Basis der Berechnung dient die Zahl der frischen Infektionen.

Die Zahlen, welche auf die beschriebene Art gewonnen

werden, sind besonders geeignet, Aufklärung darüber zu geben, in welchem Maße sich die Syphilis in den aufeinanderfolgenden Jahren in der Bevölkerung verbreitet, sie können demnach ganz besonders zur Aufklärung über die Frage benützt werden, ob und in welchem Maße sich die Syphilis während des Krieges in der Zivilbevölkerung irgend einer Ortschaft ausgebreitet hat. In Bezug auf Budapest habe ich eine diesbezügliche Untersuchung ausgeführt und dazu das Krankenmaterial des meiner Leitung unterstellten dermatologischen Ambulatoriums des Franz Josephs-Spitals (gleichzeitig Krankenkasse für kaufmännische Angestellte) benützt. Ich habe die Zahl der frischen syphilitischen Infektionen des Jahres vor dem Ausbruche des Krieges (1913) mit jener des ersten und zweiten Kriegsjahres (1914 und 1915) verglichen. Doch habe ich zu meinen Folgerungen bloß die bei den männlichen Mitgliedern der Krankenkasse beobachteten Infektionen benützt. Denn die Zahl der im Ambulatorium zur Beobachtung gelangten frischen Syphiliserkrankungen der weiblichen Mitglieder ist so niedrig, daß sie meines Erachtens nicht ohne weiteres zu Folgerungen benützt werden kann. Unzweifelhaft setzen sich die zumeist unverheirateten Mitglieder weiblichen Geschlechts der venerischen Infektion in geringerem Maße aus als die männlichen Geschlechts. Sie sind überdies aus Schamgefühl eher bereit die Sprechstunde eines Arztes aufzusuchen, als die Hilfe des Ambulatoriums in Anspruch zu nehmen. Nun hat aber die Zahl der Mitglieder männlichen Geschlechts infolge der Einberufungen in erheblichem Maße abgenommen. Sie sank von 27.750 am 1. Januar 1913 auf 20.788 am 31. Dezember 1915; an ihrer Stelle stieg die Zahl der Mitglieder weiblichen Geschlechts von 9246 am 1. Januar 1913 auf 13.032 am 31. Dezember 1915.[1]) Hätte ich demnach die Gesamtzahl der frischen Syphilisinfektionen, welche sich aus der Addition derjenigen der Mitglieder männlichen und weiblichen Geschlechts ergibt,

[1]) Die Zahl der Mitglieder der Krankenkasse fluktuiert während des Jahres. Den Durchschnitt habe ich bestimmt, indem ich die Mitgliederzahl der einzelnen Monate addierte und die Summe mit 12 dividierte.

in Betracht gezogen, so hätte ich eine Zahl erhalten, welche kein richtiges Bild über die Verbreitung der Syphilis unter den Mitgliedern der Kasse während des Krieges ergeben hätte.

Tabelle der Männer.

	1913	1914	1915
Zahl der Mitglieder männlichen Geschlechtes	27945	26759	21427
Zahl der hautkranken Männer	2817	3358	2120
Zahl aller Syphilisfälle	396	511	407
Zahl der frischen Syphilisinfektionen	127	157	215
Zahl der Syphilisfälle älteren Datums, welche im betreffenden Jahre zum ersten Male zur Beobachtung gelangten	81	84	49
Verhältnis der Zahl der frischen Fälle zur Mitgliederzahl	0·45%	0·58%	0·99%
Verhältnis der Zahl der frischen Fälle zu allen Syphilisfällen	32%	30%	52%
Verhältnis der Zahl aller Syphilisfälle zur Mitgliederzahl	1·42	1·74%	1·89%

Tabelle der Frauen.

	1913	1914	1915
Zahl der Mitglieder weiblichen Geschlechtes	9648	10244	11360
Zahl der hautkranken Frauen	857	886	977
Zahl aller Syphilisfälle	11	27	28
Zahl der frischen Syphilisinfektionen	4	10	13
Zahl der Syphilisfälle älteren Datums, welche im betreffenden Jahre zum ersten Male zur Beobachtung gelangten	5	3	10
Verhältnis der Zahl der frischen Fälle zur Zahl der weiblichen Mitglieder	0·041%	0·097%	0·114%
Verhältnis der Zahl der frischen Infektionen zur Gesamtzahl der Syphilisfälle	36%	37%	46%
Verhältnis der Gesamtzahl der Syphilisfälle zur Mitgliederzahl	0·11%	0·26%	0·24%

Ich denke, daß uns die Tabelle der Männer ein annäherndes Bild dessen gibt, in welchem Maße sich die Syphilis in der männlichen Bevölkerung Budapests während des Krieges ausbreitet. Die Zahl der nachgewiesenen Fälle bleibt zwar unzweifelhaft hinter den tatsächlichen Verhältnissen zurück. Die Zahlen der Kriegszeit dürfen aber trotzdem ohne weiteres mit jenen der Friedenszeit verglichen werden. Denn die Fehlerquellen sind bei diesem Beobachtungsmaterial die gleichen, ob wir die Berechnung in Friedens- oder in Kriegszeiten ausführen. Aus dem Vergleiche erhellt nun, daß sich die Verhältniszahl der frischen Syphilisinfektionen zu der Zahl der Mitglieder während des Krieges verdoppelt hat (0·45% im Jahre 1913 gegen 0·99% im Jahre 1915). Uud obschon die Zahl der männlichen Mitglieder der Kasse infolge der Einberufungen abgenommen hat, ist die absolute Zahl der frischen Syphilisinfektionen in stetigem Steigen begriffen und betrug im Jahre 1915 215 gegen 127 im Jahre 1913. Gleichzeitig sank die Zahl der Syphilisfälle älteren Datums infolge Abnahme der Mitgliederzahl von 81 auf 49. Die Verhältniszahl der frischen Syphilisinfektionen zur Gesamtzahl der Syphilisfälle stieg infolgedessen von 32% auf 52%. Hieraus ist ersichtlich, daß wir das richtige Maß für die Weiterverbreitung der Syphilis bloß durch den Nachweis der frischen Infektionen erhalten. Hätten wir wahllos sämtliche Syphilisfälle in Betracht gezogen, so hätten wir eine Zahl erhalten, welche weit hinter der Wirklichkeit zurückgeblieben wäre.

Zn einer Berechnung der absoluten Zahl der während des Krieges entstandenen frischen Syphilisfälle in der Bevölkerung Budapests darf die von uns gefundene Verhältniszahl nicht verwertet werden. In Friedenszeiten stünde einer solchen Berechnung nichts im Wege. Während des Krieges hat aber gerade jener Teil der Bevölkerung Budapests, welcher hier in Betracht kommt, infolge der Einberufungen in gegenwärtig nicht bestimmbarem Maße abgenommen, so daß ein Beziehen der gefundenen Verhältniszahl auf die männliche Bevölkerung Budapests zum Zwecke der Be-

rechnung der absoluten Zahl der frischen Syphilisinfektionen während des Krieges unstatthaft ist.

Wir können uns aber auf folgende Weise einen Begriff davon verschaffen, was es bedeutet, wenn sich die prozentuelle Verhältniszahl der frischen Syphilisinfektionen der männlichen Bevölkerung Budapests während des Krieges verdoppelt. Ich habe in meiner oben zitierten Arbeit nachgewiesen, daß sich von der männlichen Bevölkerung Budapests jährlich minimal gerechnet etwa 0·4—0·55% mit Syphilis infiziert. Nimmt man an, daß die meisten Syphilitiker etwa 3 Jahre hindurch nach stattgehabter Infektion zeitweilig Träger von infektiösen Veränderungen sind, so kann die Zahl derer, welche zeitweilig als Weiterverbreiter der Krankheit in Betracht kommen, auf das dreifache der frischen Infektionen geschätzt werden. Bei der damaligen Zahl der männlichen Bevölkerung Budapests (zwischen dem 12.—70. Lebensjahre) betrug diese Zahl 3069, d. h. bei der damaligen Bevölkerungszahl konnte etwa jedes 71. Individuum männlichen Geschlechtes (zwischen dem 12.—70. Lebensjahre) zeitweilig als Weiterverbreiter der Syphilis eine Rolle spielen. Auf Grund dieser Berechnung und der für den Krieg gefundenen Verhältniszahl kann demnach angenommen werden, daß die Zahl der infektiösen Syphilitiker Budapests, falls sich die Verhältnisse nicht ändern, während des Krieges in dem Maße zunehmen wird, daß im Jahre 1917 etwa jeder 35. männliche Bewohner Budapests wenigstens zeitweilig befähigt sein wird, die Syphilis durch Ansteckung weiter zu verbreiten.

Aus der Grazer Dermatologischen Klinik.
(Vorstand: Prof. Dr. R. Matzenauer.)

Zur Klinik und Ätiologie der Dermatosis dysmenorrhoica symmetrica.[1]

Von Prof. Dr. **R. Polland.**

Da es sich bei dem von Matzenauer und Verfasser ausführlich beschriebenen (Archiv f. Dermatol., Bd. CXI, p. 386, cf. auch Polland, Archiv f. Dermat., Bd. CXVIII, p. 260) und mit dem Namen „Dermatosis dysmenorrhoica symmetrica" bezeichneten Krankheitsbild um einen früher nicht bekannten Typ einer eigenartigen Hautaffektion handelt, die überdies nach den bisherigen Erfahrungen zu den selteneren gerechnet werden muß, so ist wohl anzunehmen, daß die in Rede stehende Dermatose trotz ihrer sehr ausgeprägten Symptomatologie sicherlich noch nicht überall bekannt und als selbständige Krankheit anerkannt ist, sondern daß derartige Fälle auch gegenwärtig noch oft unter mannigfachen Bezeichnungen anderen Krankheitsgruppen zugerechnet werden dürften.

Ich halte es daher für angebracht, auch heuer wieder einmal hier kurz über die neuen klinischen Beobachtungen und Untersuchungen dieser Krankheit zu referieren. Ich halte mich heuer um so mehr dafür berechtigt, als es im Jahre 1914 gelungen ist, einen neuen, und wie wir glauben,

[1]) Die vorliegende Publikation ist, als Beitrag für eine Festschrift bestimmt, bereits vor Kriegsausbruch als Manuskript in die Hände des Schriftleiters jener Festschrift gelangt; die Ereignisse haben das Erscheinen des geplanten Huldigungswerkes bislang verhindert — es ist mir aber nicht gelungen, mein Manuskript wieder zu bekommen. Da jedoch die vorliegende Arbeit ein Glied in einer Reihe von Arbeiten vorstellt. dessen Fehlen weitere Publikationen über dieses Thema aufhalten würde, so bin ich genötigt, selbe an dieser Stelle nunmehr zur Veröffentlichung zu bringen.



recht gewichtigen Beweis für die von uns angenommene Ursache beizubringen.

Bezüglich der weiteren Schicksale der bisher beschriebenen Patientinnen will ich zunächst auf Fall X, Brottrager Josefa, zurückkommen. Der vorjährige (1913) Bericht über diesen Fall gründete sich lediglich auf eine einmalige Untersuchung des Falles, der aber so charakteristische Symptome darbot, daß ich keinen Anstand nahm, ihn in meine Kasuistik einzureihen. Mein Vorgehen wurde auch in der Folge vollkommen gerechtfertigt. Die Patientin steht nunmehr fast seit drei Jahren in meiner regelmäßigen Beobachtung; es hat sich bei ihr das Krankheitsbild in vollkommen typischer Weise entwickelt.

Ihre Hauterscheinungen gleichen ganz denen der anderen seinerzeit abgebildeten Fälle, und zwar handelte es sich anfänglich um eine weniger intensive Form; die Pat. war vollkommen amenorrhoisch, sehr blutarm, fühlte sich stets matt und krank und trug ein eigentümlich scheues, gedrücktes Wesen zur Schau. Lange Zeit waren die Krankheitsherde auf der Haut nur oberflächlich, wenig nässend, nicht sehr zahlreich, heilten ohne Narbenbildung ab. Trotz lange fortgesetzter Darreichung von Ovaradentriferrin und Ovarialtabletten (Gedeon Richter) war der Zustand eigentlich nicht zu beeinflussen. Nach langen Monaten kam es ein paar mal zu geringen Genitalblutungen und es traten dann längere Zeit keine Ausschläge auf. Dann sistierten die Menses wieder und nun kam es seit beiläufig Jahresfrist zu ganz vereinzelten Herden, die jedoch zu mehr oder weniger tiefen Nekrosen und zur Narbenbildung führten. Solche Prozesse, welche klinisch den seinerzeit beschriebenen und abgebildeten Nekrosen der früheren analogen Fälle vollkommen glichen, beobachtete ich z. B. an den Wangen, an den Brüsten, an den Beinen.

Die Effloreszenzen sitzen bei ihr im allgemeinen an symmetrischen Stellen, jedoch vergehen manchmal viele Tage vor dem Auftreten der symmetrischen Herde.

Ich will hier gleich bemerken, daß ein unbedingtes strenges Einhalten der Symmetrie durchaus nicht die unerläßliche Bedingung für die Diagnose „Dermatosis dysm. sym." ist; namentlich die letzten Beobachtungen haben gezeigt, daß in einzelnen sonst typischen Fällen manchmal die symmetrischen Stellen frei bleiben. Keinesfalls darf man fordern, daß die symmetrischen Stellen gleichzeitig oder doch nur in sehr kurzen Zwischenräumen befallen werden müssen. De facto hat sich zwar bei den von uns beobachteten Fällen fast immer noch die Symmetrie feststellen lassen; es können aber unter Umständen einige Wochen vergehen, bis die korrespondierende Stelle erkrankt. Diese Erscheinung läßt sich ganz gut mit unserer Annahme

von der hämatogenen Entstehung der Hautveränderungen vereinbaren und stellt nichts anderes dar, als wenn bei Erythema exsudativum multiforme oder etwa bei einem Toxituberkulid die Effloreszenzen nicht überall symmetrisch sind.

Auch Fall XI, Prochaska Flora, blieb fortgesetzt in unserer Beobachtung und war sogar 8 Monate neuerlich an unserer Klinik. Es mag hier daran erinnert werden, daß die Pat. im Mai 1918 wegen ihres ungeordneten und wirren Benehmens unter dem Bilde einer Hystero-Epilepsie in einem transitorischen Erregungszustand in die Irrenanstalt gebracht werden mußte. Wie dies in allen bisher beobachteten Fällen zutraf, besserten sich diese Zustände nach einigen Wochen so weit, daß sie entlassen werden konnte. Auch die Hauterscheinungen traten nicht mehr auf und Pat. war im stande, einige Monate lang als Dienstmädchen ihren Unterhalt zu verdienen.

Was die bei vielen unserer Pat. beobachteten Nerven- resp. Geistesstörungen betrifft, so unterliegt es für mich keinem Zweifel, daß auch sie mit den die Gesamterkrankung verursachenden Genitalfunktionsstörungen im Zusammenhang stehen; ich behalte mir vor, diese Seite des Krankheitsbildes nach Beendigung meiner diesbezüglichen Untersuchungen und Studien in zusammenfassender Weise zur Darstellung zu bringen.

Fall XI kam neuerlich an die Klinik am 14. Februar 1914, jedoch nicht wegen der uns interessierenden Krankheit, sondern weil sie sich durch eigene Unvorsichtigkeit ziemlich schwere Brandwunden, besonders am linken Arm zugezogen hatte.

Bei der Aufnahme fanden sich bei ihr die bereits blassen aber recht starken Narben nach den seinerzeitigen nekrotischen Prozessen ihrer symmetrischen Dermatose und Brandwunden 2. und 3. Grades am linken Arm in der Ellbogengegend. Sie war psychisch wohl geordnet und erzählte, daß im verflossenen Jahr nach ihrer Entlassung aus der Anstalt die Menses ziemlich regelmäßig aufgetreten waren, jedoch sehr schwach, von kurzer Dauer, kaum eintägig. Bemerkenswerterweise waren während dieser Zeit auch die Hauterscheinungen ausgeblieben. Seit vier Monaten jedoch waren die Menses überhaupt nicht mehr aufgetreten.

Während der Wundverlauf bei der Verbrennung einen vollkommen normalen Verlauf nahm, traten am 27. März auf einmal wieder am rechten Arm ganz typische und bereits wieder nekrotische Herde der Derm. dysm. sym. auf, wie ja bei ihr der Prozeß stets einen schweren, zur Zerstörung, bis in die Tiefe führenden Charakter dargeboten hatte.

Nun kamen in Zwischenräumen von einem oder mehreren Tagen wieder allerorten neue charakteristische Herde, meist genau



symmetrisch, so an den Armen, im Gesicht, an den Beinen, ja schließlich traten auf der schon durch die früheren Prozesse arg zerstörten Haut der linken Mamma neuerlich starke Nekrosen auf, wodurch die ganze Mamilla zerstört und in eine glatte Narbe verwandelt wurde. Das Allgemeinbefinden war dabei nicht besonders gestört; immerhin zeigte sie sich wieder reizbar, war manchmal trotzig und unverträglich. Es gelang aber stets, durch gütiges Zureden mit ihr fertig zu werden.

Sie bekam natürlich sofort wieder Ovaradentriferrin mit dem Erfolge, daß Mitte Mai die Nachschübe wieder aufhörten. Da in der linken Ellenbeuge die Brandwunden mit einer stark kontrahierenden Hautfalte abgeheilt waren, welche die Bewegung stark einschränkten, wurde an der chirurgischen Klinik eine Plastik gemacht, die bestens gelang. Am 6. Juni wurde sie zu uns rücktransferiert, es traten keine frischen Hauterscheinungen auf, so daß sie bald entlassen werden konnte. Seither kam sie nicht mehr zurück.

Als Fall XII ist folgender anzureihen: Frl. Sp., 20 Jahre alt. Von erblicher Belastung in keiner Richtung etwas nachzuweisen; als Kind etwas rhachitisch. Beginn der Menses mit 18 Jahren (!); sie waren regelmäßig, stets schwach, von 1—2 Tage Dauer. Seit einigen Jahren leidet Patientin unter gewissen Erscheinungen der Chlorose, gelegentlichen Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schwäche und hat sich deshalb verschiedentlich Kuren in Bädern und im Gebirge unterzogen.

Nach ihrer Angabe trat vor 3 Monaten zum erstenmal ein quaddelartiger Ausschlag an verschiedenen Körperstellen auf, der juckte und nach 8 Tagen wieder spurlos verschwand. Nach ca. 4 Wochen wiederholte sich die Erscheinung, um ebenso abzulaufen. Vor 6 Tagen jedoch kam der Ausschlag wieder, weshalb sie Herrn Prof. Dr. Matzenauer aufsuchte, welcher die Affektion sofort als Dermatosis dysmenorrhoica erkannte und die Pat. mir überwies.

Befund. Ich fand ein untersetzt gebautes, etwas blasses, aber wohlgenährtes Mädchen mit deutlichen Zeichen überstandener Rhachitis, namentlich am Thorax, mit stark entwickelten, schlaffen Fettbrüsten, gut entwickelter Körperbehaarung, von etwas schüchternem Wesen.

Über dem linken Schulterblatt und handbreit darunter über der Mitte des Rückens mehrere bis handflächengroße Herde, die aus lauter kleinen, deutlich follikulär sitzenden Effloreszenzen von der schon oft beschriebenen Beschaffenheit zusammengesetzt sind. Diese Effloreszenzen finden sich in der Umgebung der größeren Herde, auch überall einzelnstehend. Die jüngeren sind mehr hellrot mit blässerem Saum, urtikariaartig und etwas eleviert, an anderen sah man wieder deutlich die erweiterten Follikelmündungen mit einer Serum- oder Blutkruste ausgefüllt, nirgends jedoch tiefer greifende Zerstörungen — kurz die Pat. bot haargenau dasselbe Bild wie die bisher beobachteten weniger intensiven Fälle, z. B. Fall II in den ersten Zeiten der Krankheit.

Verlauf. In den nächsten Tagen traten Herde von ganz gleicher Beschaffenheit allenthalben am Rumpf und den Oberschenkeln auf und



belästigten die Pat. sehr durch Brennen und Jucken. Es wurden sofort Ovarialtabletten Richter verordnet und ein Versuch mit der künstlichen Höhensonne (Quarzlampe) gemacht. Bei der zarten, des Lichtes ungewohnten Haut der Pat. kam es anfangs zu einer leichten Dermatitis solaris mit Abschuppung der Oberhaut; es traten auch noch neue Herde auf, die mit einer Kühlsalbe behandelt wurden. Nach einer Woche war jedoch alles wieder ziemlich gut.

Nach 4 Wochen stellte sich jedoch der gleiche Prozeß mit ziemlicher Intensität wieder ein und befiel nach und nach einen großen Teil des Rumpfes und der Beine, wobei die Symmetrie meist nur beiläufig eingehalten war. Wieder wurde die Sonnenbehandlung eingeleitet, die Pat. blieb jedoch nach 8 Sitzungen aus. 14 Tage später kam sie jedoch wieder, erzählte, daß die Menses eingetreten seien und seit 8 Tagen alles wieder in Ordnung sei.

Der geringe Intensitätsgrad der Erscheinungen bei diesem Fall ist ohne weiteres verständlich, wenn man erwägt, daß bei ihr die Menses nicht gänzlich sistierten, sondern nur sehr schwach waren. Die Hypofunktion des Ovariums ist schon klinisch zu erschließen, nämlich aus dem späten Beginn der Menses (die Pat. war noch dazu semitischen Stammes!) und ihrer geringen Dauer und wohl auch aus der Chlorose. Daß aber in diesem Fall die Störungen der inneren Sekretion der Ovarien sich in bescheideneren Grenzen bewegten, geht auch aus dem Ausfall der Lipoid-Reaktion nach Neumann und Herrmann hervor: Die Reaktion fiel zwar positiv aus, der Blutextrakt der Pat. ergab aber auch mit alkoholischer Platinchloridlösung eine fast ebenso starke Trübung u. zw. bei Zusatz fast der gleichen Menge des Reagens. Es ist also bei ihr wohl eine gewisse Abnahme der Lipoidanämie vorhanden gewesen, aber ein vollständiger Umschlag der normalen Reaktion hatte bei ihr nicht stattgefunden. Zum Teil ist dieses Ergebnis wohl auch dadurch bedingt, daß die Blutentnahme bald nach der Menstruation stattgefunden hatte, in welcher Zeit ja nach der Untersuchung von Neumann und Herrmann der Lipoidgehalt des Blutes sich zu vermindern pflegt.

Hatte so dieser neu beobachtete Fall zwar klinisch und durch den Verlauf aufs neue die Einheitlichkeit und Prägnanz unseres Krankheitsbildes bestätigt, so waren wir



doch bemüht, womöglich noch weitere Beweise dafür beizubringen, daß eine Funktionsstörung der Keimdrüsen vorliege und mit der Krankheit in ursächlichem Zusammenhang stehe. Von neuen Methoden, die uns hier vielleicht irgendwelche Fingerzeige geben könnten, versuchten wir es zuerst mit der Bestimmung des antitryptischen Titers.

Es wurde an der Klinik eine große Reihe solcher Bestimmungen bei den verschiedensten Hautkrankheiten ausgeführt, worüber seinerzeit an anderer Stelle berichtet werden wird. Es sei hier nur ganz allgemein bemerkt, daß diese Untersuchung nur ganz allgemeine Schlüsse auf den Zustand des betreffenden Organismus zu gestatten scheint, ohne speziellen Hinweis auf ein bestimmtes Organ. Immerhin möge hier festgehalten werden, daß in den 3 hier beschriebenen Fällen der antitryptische Titer durchwegs erhöht war u. zw. fast auf das doppelte. Die erste dieser Untersuchungen wurde von Professor Dr. H. Pfeiffer durchgeführt, wofür ich ihm hier meinen herzlichsten Dank sage. Wenn man auch aus diesem Ergebnis nicht viel schließen kann, so scheint doch daraus hervorzugehen, daß dabei eine erhebliche Stoffwechselstörung vorliegt, daß es sich also kaum um eine bloß funktionelle Neurose handeln kann.

Für unseren speziellen Zweck jedoch, für den Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Ovariumfunktion und unserer Erkrankung, gab uns diese Untersuchung keinen Aufschluß. Da kam ich, angeregt durch einschlägige Arbeiten und einen bezüglichen Vortrag unseres Professors für medizinische Chemie, Herrn Dr. Pregl, auf den Gedanken, das Blutserum meiner Patientinnen nach der Methode von Abderhalden auf Abwehrfermente untersuchen zu lassen.

Zu diesem Zweck stand mir zunächst das Blut der oben beschriebenen Pat. Prohaska, Fall XI, zur Verfügung. Dieselbe war damals Monate lang ohne Menstruation und hatte eben eine typische Attacke des Prozesses überstanden, der bei ihr besonders heftig aufgetreten war. Es schien

mir also dieser Fall besonders geeignet. Herr Prof. Dr. Pregl hatte die große Liebenswürdigkeit, selbst die Untersuchung durchzuführen, wofür ich ihm, namentlich in Ansehung auf die Bedeutung des Ergebnisses dieser Untersuchung zu ganz besonderem Dank verpflichtet bin. Herr Prof. Dr. Pregl stellte mir darüber folgendes Attest aus:

Das mit der Bezeichnung „Dermatitis dysmenorrhoica" eingelieferte Serum wurde auf sein Abbauvermögen gegenüber Ovarial- und Lungenprotein geprüft. Das heute ermittelte Ergebnis der gestrigen mehrfach angestellten Dialysierversuche ergab starken Abbau von Ovarialprotein, während die Reaktionen bei „Serum allein" und „Serum + Lungenprotein" vollkommen negativ blieben.

Graz, 8./VII. 1914. Fritz Pregl.

Aus diesem Ergebnis geht also hervor, daß die Pat. reichlich sogenannte Abwehrfermente im Blute habe — Abwehrfermente gegen jene parenteral in den Organismus übergegangene Stoffe, die entsprechend der Spezifität der Untersuchung sicherlich den Ovarien entstammen, denn die Kontrolluntersuchungen mit Serum allein und Serum + Lungenprotein sind negativ geblieben, es kann sich also nur um Ovarium-Proteine handeln.

Es ist in der letzten Zeit manches für und wider die Abderhalden-Reaktion geschrieben worden; wenngleich es mir natürlich gänzlich fern liegt, mir in dieser serologischen und mit meinem eigentlichen Arbeitsgebiet nur mittelbar in Verbindung stehenden Frage ein eigenes Urteil zu erlauben, so glaube ich doch auf Grund der Urteile maßgebender Fachleute berechtigt zu sein, mich auf diese Reaktion stützen zu können, so weit es für die in Rede stehende Sache erforderlich ist. Denn da es sich doch bei den verschiedenen Kontroversen über diese Reaktion vorwiegend immer wieder um Fragen der Methodik handelt, so glaube ich in diesem Falle dem Urteil Pregls um so mehr einen geradezu autoritativen Wert beimessen zu dürfen, als gerade die ungewöhnliche Exaktheit und peinliche Gewissenhaftigkeit der Arbeitsweise dieses Forschers wohl über jeden Zweifel erhaben ist.

Was können wir aus diesem nunmehr erbrachten Nachweis des Vorhandenseins von Abwehrfermenten gegen

Ovariumproteine im Blute der Patientinnen für die von uns angenommene Ätiologie und Pathogenese des Prozesses schließen?

Es darf zunächst als feststehend angesehen werden, daß im Blut der Pat. abnorme Abbauprodukte der Keimdrüsen kreisen. Dadurch wird die schon durch die klinische Tatsache der vollkommen fehlenden oder doch abnorm geringen Menstruation klar erwiesene Funktionsstörung der Ovarien neuerlich erhärtet. Da über den überaus wichtigen Einfluß der Keimdrüsenfunktion auf das Befinden des ganzen Organismus keinerlei Zweifel mehr bestehen kann, müßte man sich geradezu Gewalt antun, wenn man in unseren Fällen nicht an den Zusammenhang zwischen Ovarienfunktion und der Dermatose denken würde.

Da die toxischen Stoffe im Blut kreisen, so liegt a priori der Annahme einer hämatogenen Entstehung der Hauteffloreszenzen nichts im Wege, um so weniger, als Klinik und pathologische Anatomie sich mit dieser Annahme vollkommen in Einklang bringen lassen. So wäre das Zustandekommen der Hauteffloreszenzen in einfacher, direkter Weise zu erklären. Die Annahme, daß zum Zustandekommen der Hautphänomene eine Mitbeteiligung des Nervensystems notwendig sei, ist weniger einfach und bedeutet entschieden einen Umweg, besonders wenn man an eine Mitbeteiligung des Zentralnervensystems denkt. Es nötigt uns aber nichts im klinischen Bilde des Prozesses, eine solche Zwischenbrücke vorauszusetzen und es gibt keine Tatsache im ganzen Bilde der Krankheit, welche einen Beweis für die Notwendigkeit einer Nervenbeteiligung darstellen würde. Wir sehen daher nicht ein, warum wir uns einer solchen Auffassung anschließen sollten, sondern bleiben vielmehr mit gefestigter Uberzeugung bei der Annahme einer hämatogenen Pathogenese des Hauptprozesses.

Hingegen zweifeln wir keinen Augenblick, daß jene gewissen psychogenen Symptome, die bei vielen der Patientinnen beobachtet worden sind, ebenfalls durch das



Vorhandensein der Eierstockabbauprodukte bedingt sind. Mit den Hautaffektionen stehen diese Erscheinungen aber nur insoweit in Zusammenhang, als es zwei Symptomenkomplexe sind, die infolge derselben Ursache bei demselben Individuum auftreten können, nicht müssen. Keinesfalls aber bedingen die Nervenerscheinungen die Dermatose, weil letztere ja auch bei Fällen ganz typisch auftreten kann, die nie Geistesstörungen darboten, wohingegen es eine ganze Anzahl Pubertätspsychosen gibt, die ohne jede Hautaffektion ablaufen.

So möchte ich nunmehr das Ergebnis der Beobachtungen und Untersuchungen der Jahre 1913—14 bei unserer Krankheit in folgender Weise zusammenfassen:

1. Der wohlausgeprägte, vollkommen typische Charakter der Dermatosis dysmenorrhoica symmetrica ist auch durch die neuen Beobachtungen erwiesen.

2. Die Ursache der Erkrankung ist eine abnorme Funktion der Ovarien; es kommt dadurch zum parenteralen Zerfall von Ovarialeiweiß, welches im Organismus kreist und so die Dermatose veranlaßt. Dies wird bewiesen: *a)* durch die Tatsache, daß die Krankheit nur bei weiblichen Individuen auftritt, bei welchen die Menstruation entweder vollkommen fehlt oder durch abnorm große Intervalle und geringe Intensität sich von der Norm unterscheidet; *b)* durch die Tatsache, daß sich im Blute aller unserer Fälle gewisse lipoide Substanzen finden, die sich durch die von Neumann und Hermann angegebene Reaktion nachweisen lassen, Substanzen, die sich regelmäßig bei Graviden, bei Kastrierten und Klimakterischen finden, also bei Frauen mit vollkommen fehlender oder stark herabgeminderter Funktion der Ovarien; *c)* das Vorhandensein solcher toxisch wirkender Stoffe, die sich als Abbauprodukte der Ovarien erweisen, ist durch den positiven Ausfall der Reaktion nach Abderhalden gegen Ovarien-

proteine sichergestellt; *d)* schließlich scheint die systematische Darreichung von organischen Ovarialpräparaten einen günstigen Einfluß auf den Prozeß auszuüben.

3. Die Hauteffloreszenzen kommen auf hämatogenem Wege zu stande. Der im Blut kreisende Giftstoff ist nachgewiesen und weder klinisch noch pathologisch-anatomisch spricht etwas gegen diese Annahme. Die Annahme, daß periphere Nerven oder insbesondere das Zentralnervensystem dabei beteiligt sein müsse, ist durch nichts bewiesen und ist zur Erklärung der tatsächlich zu beobachtenden Erscheinungen durchaus nicht nötig.

Aus der dermatologischen Universitätsklinik Bern.
(Direktor: Prof. Dr. Jadassohn.)

Syringoma circinosum.

Von Dr. **Oskar Naegeli** — Bern.

Wenn ich im folgenden mich mit der nach Unnas Vorschlag[1]) in neuerer Zeit meist mit dem Namen Syringom belegten Hautanomalie befasse, so geschieht dies nicht, um nochmals die Frage nach ihrer Genese aufzurollen. Ich glaube, daß vor allem seit den histologischen Studien Gassmanns und Winklers ihre Zugehörigkeit zu den Naevis im weitern Sinne, sowie ihre Abstammung von Schweißdrüsenausführungsgängen oder verunglückten Anlagen solcher genügend klargestellt ist, und daß wir die Syringome mit Rücksicht auf ihr anatomisches Verhalten den benignen Epitheliomen zuteilen müssen. Zwar besteht unter den Autoren auch jetzt noch keine vollkommene Übereinstimmung, speziell in Detailfragen; aber doch haben die meisten die früheren grundverschiedenen Auffassungen, welche von Kaposi-Biesiadecki einerseits und von Jarisch andererseits vertreten wurden, aufgegeben. Eine abweichende Stellung nehmen Oestreich und Saalfeld ein (Archiv, Bd. CXX, p. 1). Während ihr erster Fall nach makro- und mikroskopischer Beschreibung nicht hieher gehört, stimmen die mikroskopischen Bilder des zweiten mikroskopisch untersuchten Falles mit dem Syringom überein. Die Gründe, aus denen die Autoren trotzdem die Diagnose Lymphangiona tuberosum multiplex stellen, können hier nicht eingehend besprochen werden; überzeugend wirken sie wohl nicht.

[1]) Die Syringom-Literatur ist in: Ricker und Schwalb, „Die Geschwülste der Hautdrüsen". Berlin, Karger, 1914, fast vollständig aufgeführt. Ich zitiere daher hier bloß Arbeiten, auf die ich mich speziell beziehe oder die in dem genannten Werke nicht angegeben sind.



In dem hier zu besprechenden Falle ist interessant und zwar nicht nur vom klinisch-kasuistischen, sondern vor allem vom allgemein-pathologischen Standpunkt aus das bisher bei dieser Affektion nicht beschriebene Verhalten eines Geschwülstchens, das ausgesprochen zirzinär war.

Zunächst die Krankengeschichte:

Es handelt sich um eine 37jährige Hausfrau, Lo. L., aus dem Kanton Bern, die im Juni 1915 ihr Töchterchen wegen Alopecia areata uns zur Behandlung zuführte. Bei der Mutter selbst bemerkte ich zufällig zahlreiche Syringome an den untern Augenlidern. Bei weiterem Nachsehen fand ich dieselben Veränderungen in geringer Zahl an der Vorderseite der Brust, ferner in der Schultergegend und vereinzelt am oberen Dritteil der Oberarme. Über das Auftreten dieser Veränderungen befragt, erklärte die Frau, sie hätte die Knötchen an den untern Augenlidern zuerst ums 20. Altersjahr bemerkt, ihnen indes keine weitere Beachtung geschenkt, da bisher irgendwelche Beschwerden damit nicht verbunden gewesen seien. Die Eruption am Körper hatte sie gänzlich übersehen. Von 7 Geschwistern, 2 Brüdern und 5 Schwestern hätten zwei Schwestern ähnliche Bildungen an den untern Augenlidern.[1]) Ich hatte Gelegenheit mich von der Richtigkeit dieser Angabe bei einer in Bern wohnenden Schwester zu überzeugen. Diese hatte zahlreiche Syringomknötchen an den untern Augenlidern; Thorax und Arme waren frei. Dagegen war in der Schläfengegend rechts ein gelbliches, rundes, im Durchmesser etwa 2 *mm* großes, leicht prominentes Geschwülstchen vorhanden, das sich bei der mikroskopischen Untersuchung als ein verkalktes Epitheliom erwies. Bei ihren Eltern sind der Frau ähnliche Veränderungen nicht aufgefallen, und auch bei ihrem zwölfjährigen Mädchen ist nichts davon zu sehen.

Während die kleinen Gebilde an den untern Lidern und an der Vorderseite der Brust nichts außergewöhnliches bieten, fallen einige Knötchen in der Schultergegend durch ihre größeren Dimensionen, durch stärkeres Hervortreten und durch ihre Lokalisation in den Spaltrichtungen der Haut auf.

Unsere besondere Aufmerksamkeit wurde auf einen kleinen Tumor gelenkt, der sich an der Außenseite des rechten Oberarmes über dem distalen Ende des M. deltoideus befand. Er war rundlich-oval, 1·1 *cm* lang und 0·9 *cm* breit und deutlich zirzinär; der vollständig geschlossene Randwall war leicht erhaben, etwa $1^1/_2$ *mm* breit

[1]) Das familiäre Vorkommen der Syringome ist in einer Anzahl von Fällen beobachtet worden,

und setzte sich nach außen scharf gegen die normale Haut ab, nach innen ging er mehr allmählich in das tellerartig vertiefte normal gefärbte Zentrum über. Er war wachsartig transparent, gelblich-rosafarbig. Bei der Palpation erwies sich die Konsistenz des Randes der gesunden Umgebung gegenüber als deutlich vermehrt.

Das Geschwülstchen wurde in toto exstirpiert, in Alkohol fixiert, in Paraffin eingebettet, und zwecks mikroskopischer Untersuchung in Serienschnitte zerlegt.

Histologischer Befund:

Epidermis gut erhalten. Basalzellenschicht stark, aber nicht übermäßig pigmentiert. Keinerlei pathologische Veränderungen.

Auch im Papillarkörper kein auffallender Befund. Die Gefäße sind teilweise etwas erweitert. Eine Vermehrung der Wandelemente der Kapillaren läßt sich nirgends nachweisen. An einzelnen Stellen unbedeutende Rundzellenansammlungen, welche von größeren Zügen solcher, die sich im Zentrum des Knötchens in den oberen Schichten der Kutis befinden, ausgehen. Diese entzündlichen Infiltrate bestehen in der überwiegenden Mehrzahl aus Lymphozyten. Daneben sind sehr selten Plasmazellen zu sehen. Vereinzelt trifft man dicht unter den kleinzelligen Infiltraten Zellen mit großem Kern von nicht sehr kompaktem Chromatingerüst und reichlichem, ziemlich scharf begrenztem Protoplasma. Das letztere hat bei diesen zunächst stark an Epithelzellen erinnernden Gebilden eine wabige Struktur, wie sie den sog. Makrophagen eigen ist.

Die Pars reticularis des Koriums ist an den beiden Stellen, welche dem Rand des Knötchens entsprechen, fast in ihrer ganzen Höhe durchsetzt mit schräg-, längs- und quergetroffenen Zellsträngen und mit größeren und kleineren Zysten. Auf eine nähere Beschreibung dieser Gebilde brauche ich nicht einzugehen; sie entsprechen in jeder Beziehung dem bekannten Bilde des Syringoms. Auch im Zentrum der Geschwulst sind diese Stränge und Zysten vorhanden, liegen hier aber in größerer Zahl in den tieferen Schichten, während die mittleren und oberen Partien der Kutis spär-



licher damit bedacht sind, resp. sie vielerorts gänzlich vermissen lassen. Allerdings sind auch die in der Tiefe gelegenen Syringombestandteile nicht wirklich kontinuierlich aneinandergereiht. Im ganzen aber resultiert doch namentlich in den zentralen Schnitten eine im Durchschnitt einer flachen, nach oben konkaven Schale ähnliche Anordnung — so zwar, daß die Syringome an beiden Rändern dicht am Epithel beginnen, dann oft deutlich schräg nach dem Zentrum zu in die Tiefe sich erstrecken und dort von beiden Seiten sich gleichsam miteinander vereinigen. In der Höhlung der Schale liegen dann die an Syringomelementen ärmeren Partien, in denen die erwähnten entzündlichen Erscheinungen ausgesprochener sind. In mehreren Schnitten erscheint ein Zusammenhang der Stränge oder Zysten mit Schweißdrüsenausführungsgängen höchst wahrscheinlich. Da diese Frage aber, wie schon bemerkt, ihre definitive Erledigung bereits gefunden hat, habe ich nicht versucht, durch Zeichnen solcher einzelner Stellen in der Schnittserie diesen Zusammenhang zu beweisen, wie das Gassmann und Winkler getan hatten. In den Randpartien des Knötchens von einer außerhalb und nicht im Zusammenhang mit der Hauptgeschwulst stehenden Stelle aus lassen sich manchmal Syringomelemente bis zum Gebiet der normalen Schweißdrüsen verfolgen, und es entstehen zuweilen Schwierigkeiten, normales Schweißdrüsengewebe von Syringombestandteilen zu unterscheiden. (Schon einmal hat Jadassohn auf diese Schwierigkeit hingewiesen; s. Nachtrag zu Schidachi „Experimentelle Erzeugung von Hidrozystomen", Archiv für Dermat. und Syphilis, Bd. XXXIII, 1. Heft 1906.)

Kleinste Syringomzellkomplexe finden sich an einigen Stellen auch in der glatten Muskulatur der Arrectores pilorum und sind in ihrem Aussehen in einigen Schnitten von kleinen Gefäßen kaum zu unterscheiden.

Das Gros der Schnitte wurde auf elastische Fasern gefärbt: Saures Orzein-Polychromes Methylenblau; Lithionkarmin-saures Orzein; Lithionkarmin-Weigert-Elastika-Färbung. Es sollte, mit Rücksicht auf die Möglichkeit von

Rückbildungsvorgängen im Zentrum, dem Verhalten des Elastins besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Das subepidermidale Netz ist durchwegs intakt und setzt sich zusammen aus losen Maschen feiner wellenförmiger Fasern.

Dagegen hat die Topographie des elastischen Gewebes in der Cutis propria im Bereich des Tumors bedeutende Veränderungen erlitten, die schon bei schwacher Vergrößerung sehr auffallend waren. An beiden Seiten der Syringomansammlung hörte die regelmäßige Anordnung des Elastinnetzes auf. Innerhalb der Neubildung erschien es sehr unregelmäßig. Doch ergab eine genaue Durchsicht der Präparate dennoch gewisse Regeln. An der Peripherie waren die Fasern augenscheinlich an Zahl nicht vermindert, aber durch die hier reichlich vorhandenen Zysten und Stränge wie zusammengedrängt. In einer weiteren Zone waren sie sehr auffallend vermindert; die Syringomelemente lagen in ein dichtes anscheinend elastinfreies Bindegewebe eingelagert. Bei starker Vergrößerung aber fanden sich zwischen den Bindegewebsfasern mehr oder weniger reichlich krümelige und bröckelige Massen, feine Fasern in Körnchenzerfall begriffen und größere homogene, rundliche und ovale Klumpen, sowie auch einzelne gequollene Faserelemente. Neben intensiv dunkel gefärbten Massen waren hier auch blasser gefärbte Elemente vorhanden. Im Zentrum des Tumors waren die elastischen Fasern besonders dadurch auffallend, daß neben größeren oder kleineren fast oder ganz elastinfreien Partien an Fasern reichere lagen, in denen aber eine zur Oberfläche parallele horizontale und in den tieferen Partien eine flach schalenartige mit der Konkavität nach oben gerichteten Anordnung vorherrschte. Diese parallelen Faserbündel setzen sich vielfach aus sehr feinen, glatten, wie etwas gestreckt aussehenden Fasern zusammen.

Bei der Immersionsuntersuchung auf Degenerationsprodukte der elastischen Fasern fällt auf, daß an manchen Stellen, wo keine typischen Syringome vorhanden sind und die elastischen Elemente sehr gelitten haben, zwischen den Bindegewebsbündeln kleine Gruppen von blassen, zum Teil

wie zerknittert aussehenden Kernen liegen, von denen sich ohne Schwierigkeit Übergänge zu kleinen Syringomsträngen und -Zystchen finden lassen.

Von besonderem Interesse erscheint noch ein Befund, den ich an einer, wenn auch ganz geringen Anzahl von Zysten mit aller Bestimmtheit erhoben habe, nämlich das Vorhandensein von elastischen Faserelementen im Inneren der Zysten. Verhältnismäßig oft hat man den Eindruck, daß sich elastische Fasern zwischen die Epithelien der Zystenwand bis nahe oder auch bis dicht ans Lumen erstrecken und auch an einzelnen Strängen ist das gleiche zu konstatieren. Aber trotzdem die Schnitte genügend dünn sind, und trotzdem an solchen ins Epithel hineinragenden Fasern nichts von begleitenden bindegewebigen Elementen zu sehen war, möchte ich doch aus diesen Befunden nicht den Schluß ziehen, daß die elastischen Fasern wirklich zwischen den Epithelien gelagert waren. Es schien vielmehr immer noch die Deutung möglich, daß es sich nur um dichteste Anlagerung handelte und die Schnitte die Einlagerung nur vortäuschten. Ein Irrtum aber war ganz ausgeschlossen an den vereinzelten Stellen, an denen unzweifelhaft elastische Fasern im Lumen von Zysten in deren „kolloidem" Inhalt lagen. Solche elastische Faserstücke waren bald normal gefärbt und geformt, bald krümelig, gelegentlich auch blasser und mehr bläulich gefärbt (basophil). Meist lagen sie völlig frei in dem Lumen der quergetroffenen und daher kreisrunden Zyste. Einmal war eine solche schräg getroffen und da hatte man deutlich den Eindruck, als wenn die elastische Faser in der Achse der Zyste verliefe.

Der hier beschriebene, aus unzweifelhaften Syringomelementen bestehende Tumor hat klinisch die auffallende Eigenschaft der Ringform mit ausgesprochen eingesunkenem Zentrum gehabt. Er erinnerte sehr stark an die in dermatologischen Kreisen wohl genügend bekannten zirzinären Formen des Basalzellenepithelioms, und wäre gewiß, wenn er nicht

mit den typischen Syringomen zusammen vorgekommen wäre, ohne weiteres als solches diagnostiziert worden.

Bei den zirzinären Erkrankungen der Haut besteht naturgemäß immer in erster Linie die Neigung, die Ringform auf zentrale Involution mit regelmäßigem peripherischem Fortschreiten zurückzuführen. Bei den infektiösen Dermatosen, bei welchen die Ringform ja unzweifelhaft am häufigsten vorkommt, ist diese Auffassung wohl die allgemeine; trotzdem hat man auch da noch andere Möglichkeiten erwogen: ich erinnere nur an die rezidivierende annuläre Roseola, bei der man die Ringform durch eine von der ersten Roseola her restierende Immunität hat erklären wollen, oder an Unnas Idee, daß ringförmige Effloreszenzen durch Ergriffensein nur des „kollateralen Gefäßnetzes" der Haut bedingt sein können.

Bei nicht nachgewiesen infektiösen Erkrankungen hat man geglaubt, die Ringe auch durch kreisförmige Apposition der einzelnen Elemente aneinander entstehen zu sehen, so z. B. beim Granuloma annulare. Aber dabei wird nicht begreiflich, warum das Zentrum frei bleibt. Man könnte endlich eine zirzinäre Form auch dadurch erklären, daß ein in einem bestimmten Umfang angelegtes, resp. bis zu ihm angewachsenes rundes Gebilde sich zentral zurückbildet, an der Peripherie aber fortbesteht. Das könnte sehr wohl der Fall sein, ohne daß man an ein fortgesetztes peripherisches Wachstum zu denken brauchte. Es kann dann im Zentrum der Degenerationsprozeß beginnen, weil der Prozeß dort am ältesten ist oder weil dort — wegen der größeren Entfernung von der normalen Umgebung — die Ernährungsverhältnisse am ungünstigsten sind.

Die Entscheidung zwischen dieser Erklärung und der der zentralen Involution mit fortschreitendem peripherischem Wachstum muß unter jeder Bedingung sehr schwer sein, namentlich wenn es sich um chronische Prozesse handelt, in denen die progrediente Entwicklung am Rande nicht zu konstatieren ist.

Das trifft für meinen Fall unzweifelhaft zu. Sicher ist, daß im Zentrum eine Rückbildung stattgefunden hat,



daß also der Tumor nicht etwa in Ringform angelegt worden ist. Es gelingt in der Tat ohne besondere Schwierigkeiten eine Involution zu konstatieren, die im Zentrum in den oberen Partien der Kutis weiter vorgeschritten ist, nach dem Rande zu aber deutlich geringer wird, und an der Peripherie wohl ganz fehlt, und zwar lassen sich in dieser Beziehung außer der Spärlichkeit, resp. dem Fehlen der Syringome im Zentrum, vor allem die Veränderungen der elastischen Fasern verwerten. An der Peripherie sind diese durch die dazwischen gelagerten Syringome wohl nur zusammengedrängt. Es besteht freilich auch die Möglichkeit, daß sie wirklich vermehrt wären, wie das Ribbert („Das Karzinom" p. 99 u. 196) bei dem Scirrhus mammae für die elastischen Fasern um die Milchgänge angibt. Jedenfalls aber gehn sie unzweifelhaft nach dem Zentrum zu zu Grunde, und es liegen dort in einem derben Bindegewebe neben regenerierten feinen Fasern, wie sie sich in Narben finden, die Degenerationsprodukte des Elastins. Zum Teil entsprechen diese den besonders von Darier beim Pseudoxanthoma elasticum beschriebenen Formen der Elastorrhexis und Elastoklasis, zum Teil jenen homogenen Klumpen, welche durch Verquellung und Verklumpung entstehen und besonders in der Gesichtshaut dicht unter dem Epithel so häufig zu finden sind, in meinen Präparaten aber mehr in der Tiefe liegen. Solche Veränderungen des elastischen Gewebes bei Syringomen sind zuerst von Darier (Annal. 1890 pag. 872), weiterhin von Gassmann, Winkler, Csillag,[1]) Stockemann[2]) u. a. beschrieben worden. Der letzt zitierte Autor hebt sogar hervor, daß die im Bereich der typischen Knötchen meist vermehrten elastischen Fasern gegen das Zentrum zu oft degeneriert, aufgequollen, unregelmäßig etc. sind.

Noch zweierlei weist auf den Untergang von Syringommassen hin, nämlich einmal die kleinen Haufen und Stränge blasser, augenscheinlich in Degeneration befindlicher vakuo-

[1]) Csillag. Arch. Bd. LXXII. p. 175.

[2]) Stockemann. Über Hidrocystoma tuberosum multiplex. Arch. Bd. XCII. 1908.

lisierter, schlecht gefärbter Zellen resp. Zellkerne, die ich nicht anders denn als degenerierte Syringomelemente deuten kann. Dann aber sind wohl auch die speziell im Zentrum und zwar gerade in den oberen Partien der Kutis vorhandenen Entzündungserscheinungen am ehesten in diesem Sinne zu deuten. Klinisch waren sie nicht konstatierbar; an den Rändern fehlen sie auch im histologischen Bild. Sie sind unzweifelhaft chronischer Natur. Ohne daß ein Beweis dafür möglich wäre, kann man sich doch sehr wohl vorstellen, daß auf den Untergang des Syringommaterials eine Reaktion eingetreten ist, welche das Vorhandensein der degenerierten Elemente längere Zeit überdauern kann, wie man ja auch selbst in älteren Narben Infiltrationsherde vielfach sieht. Es wäre allerdings auch möglich, daß diese Entzündung eine Reaktion auf die Geschwulstbildung wäre und dann ihrerseits zu deren Rückbildung führte.

Wie dem auch sei, ich halte es für bewiesen, daß die zentrale Einsenkung des Syringomtumors und damit sein zirzinärer Bau durch zentrale Rückbildung des Syringoms speziell in den oberen Partien der Kutis zu stande gekommen ist. Es ist natürlich sehr schwer zu entscheiden, ob die zentrale Delle unter das Niveau der umgebenden Haut reicht oder nicht; beides wäre mit dem histologischen Befund vereinbar.

Es ist nun noch zu besprechen, wie wir die zentrale Rückbildung eines Syringoms deuten, resp. was wir aus ihr für Schlüsse ziehen können. Im allgemeinen besteht wohl die Neigung, diese Tumoren, wenn sie einmal entwickelt resp. zu makroskopischer Evidenz ausgewachsen sind, als stabile Bildungen anzusehen, wie man das auch vielfach bei anderen Naevis tut, trotzdem doch z. B. die angiomatösen sich sehr oft spontan zurückbilden.

Bei den Syringomen weiß man von klinischer Rückbildung bisher augenscheinlich sehr wenig,[1]) und histo-

[1]) François-Dainville (Bulletin Soc. Derm. 6./V. 1907), welcher den Fall Jacquets aus dem Jahre 1888 im Jahr 1907 wieder unter-

logisch hat man noch kaum davon gesprochen. Es ist das eigentlich um so auffallender, als doch die Stränge des Syringoms in einem Degenerationsprozeß sich befinden, und man voraussetzen kann, daß dieser — so langsam er auch vor sich gehen mag — schließlich doch zum vollständigen Untergang einzelner Zysten führt. Bei der Untersuchung der Syringome scheint bisher auf diese Frage noch wenig geachtet worden zu sein.

Ich finde bei Csillag (Archiv 72, p. 180) die Angabe, daß an der Oberfläche der Syringome die dickwandigen Zysten, in der Tiefe die kleineren, weniger regelmäßigen, eingestülpten zellärmeren, dünnwandigen, mit relativ weitem Lumen vorhanden sind. Csillag schließt daraus, daß in den tieferen Schichten die degenerierten Tumorelemente vorhanden sind. Ich gehe auf die weiteren Deduktionen des genannten Autors nicht ein, da in meinem Fall — wie wohl noch in vielen anderen — die von ihm angenommene Regel nicht befolgt war. Prinzipiell wäre es gut möglich, daß, wenn aus irgend einem Grund die Proliferation an der Oberfläche aufgehört und ihre Rückbildung eingesetzt hat, nach einiger Zeit hier gar keine oder nur noch ganz vereinzelte, in der Tiefe aber noch reichlich Syringomelemente vorhanden wären. Auch mit dieser Vorstellung wäre also die zentrale Involution in meinem Falle vereinbar. Wenn trotz der Degenerationsprozesse das einzelne makroskopische Syringomknötchen anscheinend stabil ist, so kann das sehr wohl daran liegen, daß mit dem Untergang auch eine Reproduktion von einzelnen Tumorelementen einhergeht, welche das Defizit ausgleicht.

Bei den gewöhnlichen Syringomen muß jedenfalls Untergang und Neubildung auf einen sehr kleinen Raum beschränkt bleiben, denn es ist nicht bekannt, daß diese je größere Dimensionen annehmen.

Diese Beschränkung der Entwicklung kann entweder

---

suchen konnte, betont, daß die einzelnen Knötchen an Umfang und Erhebung zurückgegangen sind, während Török (Mraček's Handbuch I, p. 476) noch hervorhob, daß eine spontane Rückbildung nicht beobachtet worden ist.

dadurch erklärt werden, daß die Wachstumstendenz an sich eine zu geringe ist, um je selbst während vieler Jahre zu einer größeren Ausdehnung des Tumors zu führen, was sehr wohl möglich ist, auch wenn man die oben angenommenen Entwicklungsvorgänge ohne weiteres zugibt. Oder man könnte annehmen, daß dem Wachstum der Knötchen sich Hindernisse entgegenstellen, speziell vielleicht durch die Ausbildung eines derberen zirrhotischen Bindegewebes, wie es verschiedentlich in der Umgebung der Syringome beobachtet worden ist. Diese Bindegewebsbildung kann hier, wie bei den Skirrhen, auf den „chronischen Reiz“ durch den Tumor, seine mechanische Einwirkung, seine Zerfallsprodukte, zurückgeführt werden, eventuell kann sie auch auf dem Umwege durch eine entzündliche Infiltration zu stande kommen (s. ob.).

In unserem Fall ist aber neben der zentralen Rückbildung die Größe des Gesamtherdes außergewöhnlich.[1]) Wenn man zwei solche atypische Erscheinungen an einem Krankheitsherd sieht, so liegt es gewiß sehr nahe, sie in einen kausalen Zusammenhang zu bringen. Dieser könnte entweder so sein, daß die zentrale Rückbildung gerade darum stattgefunden hat, weil dieser Herd so groß angelegt war (s. ob.) oder man müßte annehmen, daß die zentrale Rückbildung mit der peripherischen Ausbreitung kausal verknüpft ist. Im letztern Fall sind wiederum, soweit ich sehe, zwei Möglichkeiten gegeben: Entweder die zentrale Rückbildung ist darum erfolgt, weil der Tumor die außergewöhnliche Tendenz gehabt hat sich peripherisch auszubreiten und dadurch die Ernährung der zentralen Partien geschädigt worden ist. Oder die aus unbekannten Gründen in außergewöhnlicher Weise erfolgte zentrale Rückbildung hat den Anlaß zu der peripherischen Ausbreitung gegeben. Auch diese letzte Annahme, so fernliegend sie vielleicht auch zunächst erscheinen mag, steht nicht ganz analogielos da. Es ist ja eine bekannte Tatsache, daß wenn man bei einer Hypertrichosis Haare entfernt, an der gleichen Stelle

[1]) Török gibt als maximalen Durchmesser 4—5 *mm* an.

noch neue nachwachsen (die „seconde couche"). Man erklärt das gewöhnlich wohl so, daß man annimmt: durch die Entfernung der voll ausgebildeten Haare würden die neben ihnen noch vorhandenen Keime besser ernährt und sie bekämen dadurch einen Anstoß zu stärkerem Wachstum. In analoger Weise könnte man sich vorstellen, daß in der Umgebung des ursprünglich angelegten Syringoms noch Keime zu solchen vorhanden sind, die nach dem Untergang des ersteren zu makroskopisch erkennbar werdendem Wachstum gelangen, weil sie dann mehr ihnen adäquates Nährmaterial bekommen.

Diese Hypothese operiert mit der Vorstellung, daß bei dem von mir beschriebenen Tumor das Syringomknötchen aus einer Anzahl von Einzelanlagen hervorgegangen ist. Es wäre aber auch möglich, daß eine von einer einzigen Anlage — einem mißbildeten Schweißdrüsenausführungsgang — ausgegangene Geschwulstmasse vorläge. Über diese Frage ist auch bei den gewöhnlichen kleinen Syringomen, soweit ich sehe, noch kaum diskutiert worden. Bei der aus den Arbeiten Gassmanns und Winklers zur Genüge hervorgehenden Schwierigkeit, den Zusammenhang der Syringomelemente mit Schweißdrüsenausführungsgängen sicher nachzuweisen, wird die hier aufgeworfene Frage überhaupt außerordentlich schwer zu lösen sein — und das um so mehr, weil selbst, wenn an mehreren Stellen eines Syringoms ein unmittelbarer Zusammenhang besteht, die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, daß eine sekundäre Verschmelzung erfolgt sein könnte, woran auch Dohi denkt.[1]) Andererseits kann aber auch bei einheitlicher Anlage durch Abschnürungen, wie sie auch schon angenommen worden und sehr wahrscheinlich sind, ein multilokuläres Tumorbild zu stande kommen. An die Entstehung von einem Gange aus läßt ein Befund Gassmanns (l. c. p. 188) denken. Er fand, daß von einer Stelle des Epithels eine ganze Anzahl von Strängen ausgingen, einzelne von der Wandung des Ausführungsganges;

[1]) Dohi (Tokio). Über Syringom. (Sogenanntes Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi.) Arch. Bd. LXXXVIII. 1. Heft. 1907.

dieselben verzweigten sich sehr rasch in höchst komplizierter Weise nach allen Richtungen.

Wollte man sich vorstellen, daß die ganzen Syringombildungen des Tumors aus einer Anlage hervorgegangen sind, so könnte man ganz gut begreifen, daß, wenn die zentrale, älteste Partie mit einer narbigen Bildung involviert ist, die neu sich ansetzenden Syringome und Zysten an den Stellen des geringeren Widerstandes, d. h. nicht nach der zentralen Narbe, sondern nach der Peripherie zu sich entwickelt haben. Es müßte dann also daraus notwendigerweise ein zirzinäres Aussehen resultieren.

Schließlich könnte man auch noch daran denken, daß die zentrale Rückbildung durch eine akzidentelle Ursache, z. B. durch irgend ein Trauma, bedingt sein könnte und daß dann aus ihr auf dem einen oder dem anderen der angegebenen Wege die peripherische Ausbreitung erfolgt sei. Die stärkeren entzündlichen Infiltrationen im Zentrum, die ich oben als Reaktionserscheinung besprochen habe, wären dann eher im Sinne der unmittelbaren traumatischen Reaktion zu deuten. Irgend einen positiven Anhaltspunkt für eine solche Deutung haben wir aber, soweit ich sehe, nicht.

Ich habe diese Diskussion etwas weiter ausgeführt — nicht etwa, weil ich glaubte, daß ich eine Entscheidung zwischen den von mir besprochenen Hypothesen würde geben können, sondern wesentlich, weil die ja an sich seltenen und wenig beachteten zirzinären Tumorbildungen vom allgemein-pathologischen Standpunkte auffallend wenig Beachtung gefunden haben. Meine Bemühungen, in der Literatur darüber etwas zu finden, waren ganz vergeblich, soweit es die benignen Neoplasmen angeht. Bei den malignen, speziell den Epitheliomen, liegt die Frage darum einfacher, weil hier die Möglichkeit des wenigstens partiellen Untergangs des neugebildeten Gewebes durch zirrhotisches Bindegewebe ebenso selbstverständlich ist, wie das infiltrative Wachstum in die Umgebung. Von benignen Hauttumoren sind es speziell seltene Angiome, welche nicht bloß peripherisch wachsen, sondern auch zentral sich



involvieren können. Auf sie werden, soweit ich sehe, die oben besprochenen Hypothesen ebenfalls Anwendung finden können. Genaue klinische und histologische Untersuchung wird wohl auch auf diesem Gebiete zu einer Vermehrung des Tatsachenmaterials und damit allmählich zu einer Aufklärung über das tatsächliche Geschehen führen.

Es bleibt mir schließlich noch übrig, mit einigen Worten auf das Vorkommen von elastischen Elementen innerhalb der Zysten hinzuweisen. So auffallend das auch zunächst erscheint, so wenig steht es doch analogielos da. Die allerdings noch recht spärlichen Erfahrungen über den Einschluß von elastischen Fasern im Epithel bei verschiedenen Hautaffektionen hat Lennhoff[1]) kurz zusammengestellt, als er über seine Befunde beim Status follicularis und bei Fibromen berichtete. Er fand die elastischen Fasern im Innern der Follikel, wie ich im Innern der Syringomzysten, das ist gewiß ein sehr vollkommenes Analogon. Lennhoff erörterte speziell zwei Möglichkeiten zur Erklärung seiner Befunde: „Erstens: die primäre Ursache liegt im Epithel, das aus irgendwelchen unbekannten Gründen unverändertes Elastin umwächst, aus seinem Zusammenhang löst und forttransportiert.

Zweitens: die primäre Ursache liegt im elastischen Gewebe, das verändert und schon zu Grunde gegangen ist und dann entweder durch den Lymphstrom, eventuell auch durch mechanische Momente ins Epithel verschleppt wird, oder als nekrotisches Material das Epithel zur Wucherung und Umwachsung veranlaßt." Bei an sich wucherndem Epithel würde natürlich auch Zielers[2]) Annahme genügen, daß in nekrotischem Bindegewebe erhalten gebliebene elastische Fasern von dem rasch wachsenden Epithelum umwachsen werden. „Selbstverständlich könnten sich diese Momente kombinieren."

Wenn ich hier von der letzten von Lennhoff hypo-

[1]) Lennhoff. Beitrag zur Genese der weichen Fibrome, nebst Bemerkungen über das Vorkommen von elastischen Fasern im Epithel. Archiv. Bd. CXX. 6. Heft 1914.

[2]) Zieler. Zit. bei Lennhoff.

thetisch erwähnten Möglichkeit des aktiven Einwachsens der elastischen Fasern ins Epithel absehe, so ist es für meinen Fall wohl zweifellos, daß vorher schon aus dem Zusammenhang gelöstes, dem Untergang geweihtes Elastin von den Epithelsträngen umwachsen wird und daher im zystischen Inhalt der letzteren erscheint. Denn es geht ja aus meiner Beschreibung hervor, daß reichlich solches isoliertes, in Degeneration begriffenes Material in der Umgebung der Syringom-Zysten und -Stränge vorhanden war.

Die Deutung dieses Elastinbefundes im Innern der Zysten ist also für meinen Fall leichter als für den Lennhoffs. Meine Befunde sind in bezug auf die Genese mehr in Analogie zu setzen mit dem ja schon lange bekannten Vorkommen von Elastin in Karzinomen und atypischen Epithelwucherungen. Es dünkt mich aber besonders bemerkenswert, daß auch bei Epitheliomen von so geringer Wachstumstendenz und so großer Benignität, wie es die Syringome sind, die Aufnahme elastischer Fasern ins Epithel stattfindet. Es ist das jedenfalls ein weiteres Argument für das Bestehen der oben schon erörterten Entwicklungsvorgänge in den Syringomen.

Sie können auch in den nicht-zirzinären Syringomen vorkommen, wie eine Beobachtung Jadassohns (cf. bei Lennhoff l. c.) beweist.

Zusammenfassung. Bei einem — auch durch das familiäre Vorkommen bemerkenswerten — Fall von Syringomen am Körper und an den unteren Lidern fand sich am Oberarm ein ausgesprochen zirzinärer, einem zentral zurückgebildeten Basalzellenepitheliom auffallend ähnlicher größerer Tumor mit eingesunkenem Zentrum. Die histologische Untersuchung ergab, daß eine starke Rückbildung der Syringomknötchen in den mittleren Partien stattgefunden hatte. Im Inhalt einzelner Zysten waren elastische Fasern vorhanden.



Aus der Königlichen dermat. Universitätsklinik zu Breslau.

Das Arsenophenylglyzin in Ölsuspension bei der Syphilisbehandlung.

Von Dr. **J. Reenstierna**,
Assistenzarzt der Klinik.

Das Arsenophenylglyzin, das Natriumsalz der Arsanilsäure und Nr. 418 der langen Reihe von Ehrlichs bei seinen Syphilisversuchen verwendeten Präparaten wurde in großem Maßstabe zuerst von Neisser auf seiner bekannten Javaexpedition, in Wasser gelöst, an Affen geprüft. Das von ihm damals benutzte Präparat wurde in offenen Gläsern aufbewahrt, wo es, wie man jetzt weiß, unter zunehmender Braunfärbung zu viel giftigeren Verbindungen oxydiert wird. Diese Eigenschaft war vor allem die Ursache, daß Neisser bei den Javaversuchen[1]) nicht über besonders günstige Erfolge berichten konnte, weil nämlich eine große Anzahl der Tiere an Intoxikationserscheinungen eingingen.

Später, als nach Aufklärung des der Therapie hinderlichen Übelstandes ein besseres, bei seiner Aufbewahrung nicht mehr veränderliches Präparat hergestellt wurde, änderten sich auch sofort die Resultate. Nachdem sich am Tier das Mittel als einwandfrei herausgestellt hatte, wurde begonnen vorsichtig auch Menschen damit zu behandeln und Neisser, wie auch andere Autoren, z. B. Alt, konnten nunmehr über gute Ergebnisse berichten. Neissers Urteil kann man heute nach vielen Jahren der Prüfuug dahin zusammenfassen, daß das „418“ dem Salvarsan resp. Neo-

[1]) Neisser, Beiträge zur Pathol. u. Therapie der Syphilis. Berlin, Springer, 1911, p. 270. — Bezüglich der umfassenden Literatur über Arsenophenylglyzin wird auf die Zusammenstellung Neissers im Arch. f. Derm. u. Syphil. 1915, Bd. CXI, p. 579, hingewiesen.

salvarsan zwar unterlegen ist, daß es sich aber ausgezeichnet bewährt bei gewissen Formen von Syphilis, wie z. B. „bei allen pustulösen und ulzerösen Formen der Frühperiode, besonders bei maligner Syphilis, in der tertiären Periode, bei erweichenden Gummata der Haut und der Knochen und auch, was ich betonen möchte, bei schweren Leukoplakien". Außerdem hat es gegenüber Salvarsan und Neosalvarsan den praktischen Vorteil, daß es sich ganz schmerzlos subkutan bzw. intramuskulär applizieren läßt, was selbstverständlich unter bestimmten Umständen und bei bestimmten Personen von besonderem Wert ist Deshalb war Neisser der Meinung, daß das Arsenophenylglyzin „trotz dem Salvarsan einen Platz in der Syphilisbehandlung weiter einnehmen solle."

Auf jeden Fall besitzen wir in den drei As-Präparaten 418, 606 und 914 außerordentlich wirksame Mittel gegen die Syphilis, deren Wirkung schnell einsetzt und energisch vor sich geht. Es wäre natürlich das nächstliegende, diese Mittel so zu verwenden, daß die Wirkung auch dauernd oder wenigstens protrahiert bleibt, denn in wässriger Lösung werden die injizierten Präparate relativ schnell aus dem Körper ausgeschieden.

Nun weiß man, daß die Resorption von wirksamen Substanzen aus Ölen etc. sehr verlangsamt stattfindet. Dies hat zur Zusammensetzung z. B. des grauen Öles, des Joha, der Suspension von 606 in Sesamöl (Neisser) geführt. Diese letzteren haben aber die Nachteile, daß sie öfter Schmerzen und sogar Nekrosen an der Injektionsstelle verursachen können. Alle diese Übelstände besitzt 418 schon in wäßriger Lösung nicht, so daß mich Geheimrat Neisser damit beauftragte, auch Versuche über die Verwendbarkeit des Arsenophenylglyzins in Sesamölsuspension bei der Syphilisbehandlung anzustellen.

Die Technik, deren ich mich hierbei bediente, war folgende: das Arsenophenylglyzin wird in einem sterilen Mörser mit möglichst kleinen Mengen Sesamöl sorgfältigst verrieben und die Mischung wird gleich darauf mit



einer gewöhnlichen Rekordspritze injiziert. Es ist auf diesen letzten Punkt beonders zu achten (siehe p. 114).

Bei einer Beurteilung meiner therapeutischen Versuche waren folgende Gesichtspunkte maßgebend:

1. Die lokale und allgemeine Verträglichkeit des Präparates,

2. Präventiv- und

3. Heilwirkung des Mittels.

I. Bei Tieren.

1. Verträglichkeit des Präparates.

Folgende Tiere wurden mit je 0·15 *g* pro *kg* Körpergewicht injiziert:

a) intramuskulär (in den Oberschenkel bzw. in die Brustmuskulatur): 2 Kaninchen, 4 Meerschweinchen und 4 Tauben;

b) subkutan: 4 Kaninchen.

Von diesen Tieren sind ein Meerschweinchen nach 4 und eine Taube nach 5 Tagen verendet. Die inneren Organe der Tiere zeigten keine Veränderungen. Bei den meisten intramuskukär gespritzten Tieren entwickelte sich in den nächsten Tagen an der Injektionsstelle eine ziemlich schnell wieder abklingende Anschwellung. Bei den subkutan behandelten Kaninchen waren keine lokalen äußeren Veränderungen festzustellen. Bei der 10 bis 12 Tage nachher vorgenommenen Inzision zeigten sich bei sämtlichen Tieren Reste des Sesamöls, aber nichts von dem Präparat; bei der Mehrzahl eine Nekrose des Gewebes von minimaler bis mittlerer Ausdehnung (je nach der injizierten Flüssigkeitsmenge). Abgesehen von den beiden eingegangenen Tieren, bei denen jedoch keinerlei Symptome einer akuten Intoxikation zu konstatieren waren (interkurrente Todesursache?), zeigten sich nie Allgemeinerscheinungen wie z. B. Abnahme der Freßlust etc. Bei der Injektion äußerten die Tiere niemals Schmerzempfindungen.

2. Präventivversuche.

Zu diesen Versuchen wurden ausschließlich Kaninchen verwendet. Dieselben erhielten sämtlich je eine Injektion

intramuskulär von 0·3 *g* des Präparates. Dann wurden nach verschiedenen Zeiten Syphilisinokulationen am Hoden vorgenommen (siehe folgende Tabelle).

Tabelle I.

Tiernummer	Gewicht	Vorbehandlungstag	Vorbehandlungsdosis	Syphilisinokulation	Resultat	Kontrolltier
952	2000 *g*	27./IV. 1916	0·3 *g* 418 in Sesamöl intramuskul.	Nach 5 Tagen am rechten Hoden;	0	+
				nach 10 Tagen am linken Hoden.	+	+
953	1950 „	„	„	Nach 5 Tagen am rechten Hoden.	0	+
.	.	.	„	Nach 20 Tagen am linken Hoden.	+	+
961	2500 „	23./V. 1916	„	Nach 5 Tagen an beiden Hoden.	0	+
962	2460 „	„	„	„	0	+
964	1800 „	„	„	Nach 10 Tagen an beiden Hoden	+	+
965	2570 „	„	„	„	+	+
968	2100 „	„	„	Nach 20 Tagen an beiden Hoden	+	+

R e s u l t a t: Bei den vier, 5 Tage nach intramuskulärer Vorbehandlung mit 0·3 *g* 418 in Sesamöl inokulierten Tieren entwickelten sich k e i n e Primäraffekte. Dagegen sind die drei Impfungen nach 10 Tagen und die zwei nach 20 Tagen wie sämtliche 9 Kontrollimpfungen angegangen.

3. H e i l v e r s u c h e.

a) Zehn Kaninchen mit doppelseitigem, Spirochaeten massenhaft enthaltenden H o d e n - P r i m ä r a f f e k t wurden in folgender Weise behandelt: 2 Tiere bekamen je eine intra-



muskuläre Injektion von 0·3 *g*, 2 je zwei solche Injektionen (alle 8 Tage), 4 je zwei intramuskuläre und eine subkutane Injektion; und schließlich wurden 2 Tiere als Kontrollen verwendet. Etwa 1 Monat nach Abheilung der Primäraffekte wurden Reinokulationen vorgenommen (siehe Tabelle II).

Resultat: Bei den 8 behandelten Tieren waren die Spirochaeten der Primäraffekte schon nach 2 Tagen ganz verschwunden. Die Primäraffekte gingen rasch zurück. Bei den Kontrolltieren konnte man dagegen noch nach einem Monat Spirochaeten nachweisen. Die Reinokulation bei 6 Tieren schlug völlig fehl. Zwei der behandelten Tiere sind eingegangen, ohne daß sich Veränderungen der inneren Organe gefunden hätten.

b) Zwei Kaninchen, Nr. 931 und 933 (Gewicht resp. 2100 und 2050 *g*), mit doppelseitigem Hoden-Primäraffekt (massenhaft Spirochaeten!) wurden mit kleineren Dosen behandelt. Diese, 0·004 bis 0·007 *g* pro *kg* Körpergewicht, entsprachen etwa den bei Menschen verwendeten Mengen (nach der Berechnung 0·3 bis 0·5 *g* pro 70 *kg* Gesamtgewicht). Jedes Tier bekam 5 solche Injektionen, je eine alle 8 Tage.

Resultat: Die Wirkung war hier nicht so energisch. Erst nach 10 resp. 11 Tagen waren Spirochaeten nicht mehr zu finden; die Primäraffekte gingen ebenfalls langsamer zurück. Sie waren erst nach etwa $4^1/_2$ Wochen ganz verschwunden. Eine 6 Wochen nach Abheilung der Primäraffekte vorgenommene Reinokulation ist nicht angegangen.

c) Keratitis parenchymatosa. Kaninchen Nr. 894. Gewicht 2100 *g*. Wurde vor ca. 8 Monaten an den Hoden mit Syphilis inokuliert. Seit etwa 10 Wochen bestehen Augenveränderungen, die jetzt (am 11. März 1916) auf beiden Augen das typische Bild der Keratitis parenchymatosa mit Infiltraten bieten. Das Tier erhielt am 11./III. 1916 eine intramuskuläre Injektion von 0·3 *g* in Sesamöl.

Resultat: Am 18./III.: Die Hornhaut beider Augen ist bedeutend klarer geworden, die Infiltrate sind zurückgegangen. Am 30./III.: Augen normal.

II. Bei Menschen.

1. Verträglichkeit des Präparates.

Es wurden zuerst zwei Patienten mit Syphilis latens in folgender Weise behandelt: Injektion (im ganzen 5 Dosen) alle 8 Tage intragluteal. Erste Dosis 0·3, die übrigen je 0·5 *g* in etwa 2 *ccm* Sesamöl. Weder



Tabelle II.

Tiernummer	Gewicht	Primäraffekt	Behandlung	Resultat
899	1700 *g*	An beiden Hoden. Voll entwickelt seit etwa 14 Tagen. Spirochaeten massenhaft. Dunkelfelduntersuchung.	16./XII. 1915 0·3 *g* 418 in Sesamöl intramuskulär.	18./XII. Primäraffekte deutlich weicher. Keine beweglichen Spirochaeten. Einzelne starre Exemplare und Spirochaetentrümmer. 23./XII. P. A. bedeutend kleiner geworden. 0 Spirochaeten. 3./I. 1916. P. A. fast verschwunden. 0 Spirochaeten = 18 Tage. 10./I. P. A. vollständig verschwunden = 25 Tage. 18./II. Reinokulation negativ.
900	2450 „	„	„	P. A. ganz verschwunden, am 8./I. = 23 Tage. 18./II. Reinokulation negativ.
904	1950 „	An beiden Hoden. Voll entwickelt seit etwa $2^1/_2$ Wochen. Spirochaeten massenhaft im Dunkelfeld.	13./I. 1916 0·3 *g* 418 in Sesamöl intramuskulär. 22./I. Dieselbe Dosis.	14./I. Keine beweglichen Spirochaeten. Nur starke Exemplare und Spirochaetentrümmer. 15./I. 0 Spirochaeten. 16./I. P. A. deutlich kleiner geworden. 17.—22./I. Tägliche Untersuchungen. Immer neg. Spirochaetenbefund. 27./I. P. A. fast verschwunden = 18 Tage. 10./II. Auch die letzten Spuren der P. A. fort = 27 Tage. 11./III. Reinokulation negativ.
905	1950 „	„	Ebenfalls 2 Injektionen wie beim vorigen Tier.	P. A. vollständig verschwunden am 5./II. = 22 Tage. 11./III. Reinokulation negativ.

Tiernummer	Gewicht	Primäraffekt	Behandlung	Resultat
925	2220 *g*	An beiden Hoden. Voll entwickelt seit etwa $2^1/_2$ Wochen. Spirochaeten massenhaft im Dunkelfeld.	23./V. 1916 0·3 *g* 418 in Sesamöl intramuskulär. 30./V. ebenfalls. 7./VI. Dieselbe Dosis subkutan.	24./V. Keine bewegliche Spirochaeten. Nur starre Exemplare und Spirochaetentrümmer. 25./V. 0 Spirochaeten. 30./V. P. A. bedeutend kleiner geworden. 7./VI. P. A. zurückgegangen = 15 Tage. 15./VII. Reinokulation negativ.
935	1940 „	„	Dieselbe Behandlung.	P. A. verschwunden am 12./VI. = 20 Tage. 15./VII. Reinokulation negativ.
937	1870 „	„	„	P. A. verschwunden am 9./VI. = 17 Tage.
945	1520 „	„	„	P. A. verschwunden am 13./VI. = 21 Tage. Beide Tiere eingegangen nach 25 resp. 18 Tagen. Keine Veränderungen der inneren Organe.
901	1890 „	An beiden Hoden. Voll entwickelt seit etwa 14 Tagen. Spirochaeten massenhaft im Dunkelfeld.	Kontrolltier. Keine Behandlung.	14./I.–24./I. Tägliche Untersuchungen. Immer zahlreiche Spirochaeten. Erst am 24./I. sind P. A. etwas weicher geworden. 17./II. Von den P. A bleiben noch braunbohnengroße harte Reste übrig. In denselben sind noch einzelne Spirochaeten zu finden = am **34. Tage.**
902	2320 „	„	„	Auch hier waren noch am 17./II. Spirochaeten zu finden = am **34. Tage.**

lokale noch Allgemeinbeschwerden sind aufgetreten. Ein dritter, sehr nervöser Patient, klagte nach der Einspritzung über lokale Schmerzen (wie auch später nach Hg-Injektionen). Nach der dritten Injektion bekam er Temperaturerhöhung bis 38·8°. Fieber nach 5 Tagen wieder geschwunden. Fortsetzung der Behandlung mit Neosalvarsan und Hg. In den später erwähnten 23 Fällen wurde das Präparat mit einer Ausnahme (Alkoholiker) gut vertragen.

2. Heilversuche.

In folgenden Fällen wurde 418 in Ölsuspension therapeutisch verwendet. Mit Ausnahme von NaCl-Verbänden bei Primäraffekten wurde keine Lokalbehandlung angewandt. Die Fälle waren:

A. Syphilis I = 9 Fälle.

In drei Fällen wurde nur die erste Einwirkung des Präparates auf die Spirochaeten und die Primäraffekte studiert, dann erhielten die Patienten die übliche Neosalvarsan-Quecksilberbehandlung.

Beispiel: Fall 3. K., 29 Jahre alt. P. A. mit zahlreichen Spirochaeten. Wa.-R. pos. Am 5./IV. 1916 Injektion von 0·3 *g* 418.

Resultat: Am 10./IV. sind noch einzelne Spirochaeten nachweisbar. P. A. fast unverändert.

In den anderen sechs Fällen wurden fünf Injektionen verabfolgt. Die erste Dosis war 0·3 *g*, dann sind alle acht Tage 0·5 *g* eingespritzt worden.

Beispiel: Fall 6. J., 27 Jahre alt. Fünfmarkstückgroßer P. A. mit zahlreichen Spirochaeten. Wa.-R. pos. Fünf Injektionen von 418. Am 6./V. 0·3 *g* und am 13., 20., 27./V. und 3./VI. je 0·5 *g*.

Resultat: Am 8./V. einzelne Spirochaeten. Am 12./V. keine Spirochaeten. Geschwür bedeutend kleiner geworden. Am 20./V. Geschwür zum größten Teil überhäutet. Am 30./V. Geschwür ganz abgeheilt. Am 4./VI. Wa.-R. pos.?

Die Einwirkung des 418 in diesen neun Fällen von Syphilis war derart, daß in drei Fällen Spirochaeten schon einige Tage nach der ersten Injektion nicht mehr zu finden waren. Bei den übrigen war die Einwirkung weniger auffallend. Die Primäraffekte heilten im allgemeinen ziemlich langsam ab. In zweien der Fälle mit fünf Injektionen von 418 änderte sich die Wassermannsche Reaktion von pos. vor der Behandlung in pos.? nach derselben. Sonst blieb sie unbeeinflußt.

B. Syphilis II = 11 Fälle.

Makulo-papulöse Exantheme, Plaques muqueuses, Condylomata lata etc.



Zehn der Patienten bekamen je fünf Injektionen (0·3 resp 0·5 *g*). Bei einem Patienten (Alkoholiker) wurde wegen Temperaturerhöhung nur eine Injektion gegeben.

Beispiel: Fall 17. P., 26 Jahre alt. Roseola, muköse Plaques, Kondylome und Impetigo syphilitica am behaarten Kopf. Wa.-R. pos.

Fünf Injektionen von 418: Am 11./V. 0·3 *g* und am 17., 24. und 31./V. und 7./VI. je 0·5 *g*.

Resultat: Am 17./V.: Die mukösen Plaques im Mund überhäutet, die Kondylome und die Impetigo bedeutend zurückgegangen. Am 24./V.: Alle Effloreszenzen und auch die Roseola ganz verschwunden. Nur Pigmentflecke sind zu sehen. Am 8./VI.: Wa.-R. pos.

Das Resultat der 418-Behandlung in den elf Fällen von Syphilis II war folgendes: Effloreszenzen wie muköse und krustöse Plaques heilten besonders schnell ab. Bei Roseola dagegen trat die Einwirkung etwas langsamer ein. In einem Fall änderte sich die Wassermannsche Reaktion von pos. vor der Behandlung in pos.? nach derselben, in 10 Fällen blieb sie unbeeinflußt. Ein Patient kam zwei Monate nach beendeter Kur mit Rezidiv zurück.

C. Syphilis III = 3 Fälle.

Drei Fälle mit tertiären Geschwüren wurden mit je fünf Injektionen von 418 (0·3 resp. 0·5 *g*) behandelt.

Beispiel: Fall 23. S., 29 Jahre alt. Geschwür am linken Unterschenkel. Wa.-R. pos. Fünf Injektionen von 418: Am 26./IV. 0·3 *g* und am 3., 10., 17. und 24./V. je 0·5 *g*.

Resultat: Am 28./IV.: Geschwür deutlich kleiner geworden. Am 5./V.: Geschwür geheilt. Am 25./V.: Wa.-R. pos.

In diesen drei Fällen von Syphilis III war die Einwirkung der 418-Behandlung besonders gut. Schon nach einigen Tagen war die Heilung in vollem Gang. Die Wassermannsche Reaktion zeigte keine Beeinflussung.

Zusammenfassung.

1. Das Arsenophenylglyzin in Sesamölsuspension verursachte bei Tieren (Tauben, Kaninchen und Meerschweinchen) intramuskulär injiziert eine vorübergehende, lokale Anschwellung und bei den meisten Tieren eine unbedeutende bis mäßige Nekrose.

2. Bei mit einer Injektion von 0·3 *g* 418 präventiv vorbehandelten Kaninchen sind die 5 Tage später vorge-

nommenen Syphilisinokulationen nicht angegangen; dagegen sind bei den nach 10 resp. 20 Tagen inokulierten Tieren wie bei sämtlichen Kontrolltieren Primäraffekte entstanden.

3. Mittelgroße Kaninchen mit spirochaetenreichen Hoden-Primäraffekten zeigten nach einer Injektion von 0·3 *g* schon am folgenden Tag einen völligen Schwund der beweglichen Spirochaeten. Nur halbstarre Exemplare und Spirochaetentrümmer waren zu finden. Die Primäraffekte heilten sehr schnell ab. Kaninchen, behandelt mit kleineren Dosen (entsprechend pro *kg* Körpergewicht den bei Menschen verwendeten), zeigten eine deutlich nachweisbare, jedoch weniger auffallende Einwirkung bezüglich der Spirochaetenabtötung und des Rückganges der Primäraffekte Weder bei diesen, noch bei den mit den größeren Dosen behandelten Tieren ist die später vorgenommene Reinokulation gelungen.

4. Die intraglutäalen Injektionen bei Menschen in Dosen von bis 0·5 *g* in etwa 2 *ccm* Sesamöl wurden ohne nennenswerte Lokalbeschwerden vertragen. In keinem Fall ist ein Infiltrat oder gar eine Nekrose entstanden. Weiter sind mit Ausnahme von Temperaturerhöhung bei zwei Patienten Allgemeinerscheinungen nicht aufgetreten, sondern es wurde die Kur von 5 Injektionen (die erste Dosis war 0·3 *g* und die anderen je 0·5 *g*, alle 8 Tage) tadellos vertragen.

5. Bei den verschiedenen Syphilisstadien war folgende Einwirkung festzustellen: Primäraffekte und makulöse Exantheme gingen ziemlich langsam zurück, während muköse, papulöse und krustöse Erscheinungen und tertiäre Geschwüre sehr schnell abheilten. Eine günstige Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion wurde nicht konstatiert.



Aus Dr. Edmund Saalfelds Ambulatorium für Hautkrankheiten
und dem Pathol. Institut des Augusta-Hospitals zu Berlin.

Über Haemangioendothelioma tuberosum multiplex und Lymphangioendothelioma tuberosum multiplex (Lymphangioma tuberosum multiplex Kaposi).

Nachtrag zu der in diesem Archiv Band CXX, Heft 1, veröffentlichten Arbeit.

Von **R. Oestreich** und **Edmund Saalfeld.**

Aus zwei Gründen nehmen wir noch einmal das Wort zur Frage der oben genannten Geschwülste. Einerseits erschien es uns nötig, auf die jüngst erschienene Arbeit Schwalbs (Das Syringom, Mediz. Klinik, 1916, Nr. 11, 12. März) einzugehen, andererseits sind wir durch einen besonderen Zufall in die Lage versetzt, neues Material untersuchen und darüber berichten zu können.

Die in unserer Arbeit erwähnte Frau E. I., Zwillingsschwester von E. F. (Fall 3), erkrankte Ende 1914 an Karzinom der rechten Mamma, letztere wurde am 28./V. 15 amputiert. Dadurch erhielten wir eine größere Partie der Haut aus der Mammagegend und wurden in den Stand gesetzt, diese Haut genauer mikroskopisch zu untersuchen. Da das Material sehr reichlich zu Gebote stand, konnten einige Fragen, wie wir glauben, mit größerer Sicherheit beantwortet werden, auch wurde das Ergebnis unabhängiger vor Einzelheiten. Die in der ersten Arbeit besprochenen Präparate stammen von der Schwester von Frau E. J. (Fall 2). Das Karzinom selbst erwies sich als ein Carcinoma medullare mit sehr vielen Kernteilungsfiguren. Von vornherein sei bemerkt, daß irgend ein Zusammenhang zwischen dem Lymphangioendotheliom und der Krebsge-



schwulst nirgends nachweisbar war, das Zusammentreffen wohl nur als ein zufälliges zu betrachten ist.

Die Hautschnitte wurden wieder auf verschiedene Weise gefärbt, besonders mit Hämatoxylin-Eosin und Lithioncarmin-Elastica. Sämtliche Schnitte enthielten Herde der schon früher beschriebenen Art. Auch dort, wo makroskopisch keine Knötchen sichtbar waren, fanden sich entsprechende mikroskopische Veränderungen.

Die Lokalisation der Herde betrifft das Gebiet etwas unterhalb des Epithels, erstreckt sich weiter in die Tiefe, erreicht dort eine sehr große Mächtigkeit, um dann ziemlich plötzlich aufzuhören. Selbst die am tiefsten gelegenen Stellen der Einlagerungen bleiben stets in deutlichem Abstande oberhalb der Schweißdrüsenknäuel.

Die bekannte, auch von uns beschriebene Erscheinungsform *a)* Zellzüge, teils einfach länglich, teils dichotomisch oder hirschgeweihartig verzweigt, *b)* Zystenbildung, findet sich gleichfalls in sämtlichen Präparaten. Die Zellzüge bestehen z. T. aus rundlichen, stärker gefärbten, kleinen Kernen und ovalen, blasser gefärbten, größeren Kernen. Erstere sind Lymphozyten, letztere gleichen Endothelien (cf. weiter unten).

Eine Membrana propria ist nirgends nachweisbar. In dem Gebiete der Zystenbildung sind die Zellzüge vielfach kolbig aufgetrieben, zeigen an diesen Stellen teils eine sehr blasse Färbung der Kerne des Zentrums, teils fehlen die Kerne überhaupt, und an dieser Stelle liegt eine blasse wenig gefärbte Masse. Diese Veränderung im Innern der Zellzüge ist nicht einfach sekretorischer, sondern degenerativ-nekrotisierender Natur und gleicht, um ein Beispiel anzuführen, den in anderen Endotheliomen (cf. Zylindrome der Parotis, Psammoendotheliome der Dura mater) vorkommenden Zustände. Wo sich Zysten bilden, geht eine Anschwellung des betreffenden Zuges voraus, so daß entweder Wucherung oder Quellung der Zellen eingetreten sein muß. An den Zysten ist von außen nach innen folgende Schichtung zu unterscheiden: zu äußerst finden sich platte schmale Kerne, nach innen folgen dann mehr ovale und

sehr blasse Kerne. Das Zentrum zeigt eine sehr feinwabige und netzartige Masse, welche fast ungefärbt ist. Die Schnitte durch die Zysten zeigen vielfach eine deutliche zwiebelartige Anordnung, wie sie bekanntlich gleichfalls in Endotheliomen vorkommt (Psammoendothelioma durae matris).

Da die bezügliche Literatur sowohl in unserer früheren Arbeit berücksichtigt wurde, als auch in den einschlägigen Publikationen vielfach zusammengestellt ist, beschränken wir uns darauf hervorzuheben, welche Punkte gegen die Entstehung der vorliegenden von uns untersuchten Neubildung aus Schweißdrüsen sprechen.

1. Nicht nur von uns, sondern auch von anderen Autoren wird stets auf das Fehlen jeglicher Membrana propria in den Gängen und Zysten hingewiesen. Für Drüsengänge wäre diese Tatsache auffallend, für endotheliale Züge leicht verständlich.

Der Nachweis des Zusammenhanges der Neubildung mit Schweißdrüsen ist nicht geliefert. Wenn wirklich einmal ein einziger Schweißdrüsengang mit diesen Drüsen zusammenhängen sollte, so kann das doch nicht als ein Beweis gelten.

Die weibliche Brusthaut enthält in der Norm reichlich Schweißdrüsen. In dem von uns untersuchten Falle entsprachen die vorhandenen Schweißdrüsen der gewöhnlichen Anzahl in Lage und Anordnung.

2. Die dichotomische, durchaus gefäßähnliche Verzweigung der Infiltrate nach oben, der Oberfläche zu gerichtet, auseinanderstrebend.

3. Zwar kann die Form der Kerne nicht ohne weiteres zur Beurteilung der Entstehung sowie des Charakters dieser Geschwülste herangezogen werden. Aber wenn die Frage aufgeworfen wird, ob die hier festgestellten platten Kerne dem epithelialen oder dem endothelialen Typus zugerechnet werden müssen, so müßten wir unbedingt das letztere annehmen, wenigstens aber feststellen, daß beide Möglichkeiten zu recht bestehen.

4. Die in den Zysten enthaltene Masse entspricht nicht dem Aussehen von Schweiß.

Horn, Keratohyalin, konnten wir trotz besonders darauf gerichteter Bemühungen nicht nachweisen. Die kernlose Inhaltsmasse hat keine Ähnlichkeit mit Horn.

5. Es ist zum mindesten auffallend, daß sowohl die Ausführungsgänge der unzweifelhaft vorhandenen und als solcher deutlich erkennbaren Schweißdrüsen als auch die Schweißdrüsen selbst gänzlich intakt sind. Man müßte und dürfte erwarten, daß bei solchen Schweißdrüsenwucherungen auch an den Schweißdrüsen selbst geringere oder bedeutendere Veränderungen auftreten würden.

6. Wenn wir in der früheren Arbeit gesagt hatten, daß in den Gängen sich wohl erhaltene rote Blutkörperchen gefunden hätten, und diese die Annahme endothelialer Kanäle stützten, so ist dem noch Folgendes hinzuzufügen. Schwalb weist darauf hin, daß in die Zysten hinein rote Blutkörperchen austreten könnten. Derartig ausgetretenes Blut ist aber stets in Farbe und Form der roten Blutkörperchen von dem innerhalb der Gefäße enthaltenen verschieden. Der Einwand Schwalbs kann daher u. E. als zutreffend nicht angesehen werden. Die Füllung der Räume mit wohlerhaltenem Blut ist ein Beweis dafür, daß es sich um wirklich blutführende, mit Endothel ausgekleidete Räume handelt.

7. Der Mangel jeglichen Zusammenhanges der Neubildung mit der Oberfläche, wo sich die Schweißdrüsenausführungsgänge befinden, läßt die Entstehung der Geschwulst aus letzteren unmöglich erscheinen.

Zum Schluß sei noch hervorgehoben, welche positiven Momente für unsere Auffassung der Geschwulst als endotheliale Bildung sprechen.

a) Die gefäßähnliche Anordnung.
b) Die Struktur der Wand.
c) Der Inhalt der Zysten und Gänge.
d) Die degenerativen Vorgänge in den Zysten.

Wir müssen daher absolut daran festhalten, daß der Ausgangspunkt der Neubildungen im Gefäßsystem und die beschriebenen Bildungen endothelialen Charakters sind,



namentlich die von uns untersuchten Fälle sind zweifellos dieser Entstehung. (Cf. Wolters.)

Der endotheliale Charakter wird um so deutlicher, wenn man, wie schon gesagt, andere Endotheliome (Parotis, Dura mater) heranzieht.



Begründet von H. Auspitz und F. J. Pick.

Originale.

Archiv
für
Dermatologie und Syphilis.

Unter Mitwirkung von

ALMKVIST (Stockholm), AMICIS (Neapel), ARNING (Hamburg), BETTMANN (Heidelberg), BLASCHKO (Berlin), BLOCH (Zürich), BOECK (Christiania), BRUCK (Altona), BRUHNS (Berlin), BUSCHKE (Berlin), CEDERCREUTZ (Helsingfors), CRONQUIST (Malmö), DOHI (Tokio), EHLERS (Kopenhagen), EHRMANN (Wien), FABRY (Dortmund), FRIEBOES (Rostock), GALEWSKY (Dresden), GIOVANNINI (Turin), GROSZ (Wien), GROUVEN (Halle), HAMMER (Stuttgart), HARTTUNG (Breslau), HAUCK (Erlangen), HAVAS (Budapest), HELLER (Berlin), HEUCK (München), HOCHSINGER (Wien), JANOVSKY (Prag), JESIONEK (Gießen), JOSEPH (Berlin), JULIUSBERG (Posen), KLOTZ (New-York), KOPYTOWSKI (Warschau), KRZYSZTALOWICZ (Krakau), KYRLE (Wien), LEDERMANN (Berlin), LEWANDOWSKY (Basel), LINSER (Tübingen), LUKASIEWICZ (Lemberg), MAJOCCHI (Bologna), MATZENAUER (Graz), MAZZA (Modena), MEIROWSKY (Köln), MERK (Innsbruck), du MESNIL (Altona), NOBL (Wien), OPPENHEIM (Wien), v. PETERSEN (Petersburg), PHILIPPSON (Palermo), PINKUS (Berlin), POSPELOW (Moskau), PROKSCH (Wien), RIECKE (Leipzig), RILLE (Leipzig), ROSENTHAL (Berlin), SCHÄFFER (Breslau), H. E. SCHMIDT (Berlin), SCHOLTZ (Königsberg), SCHUMACHER II. (Aachen), SCHÜTZ (Frankfurt a. M.), SEIFERT (Würzburg), SPIETHOFF (Jena), STERN (Düsseldorf), TÖRÖK (Budapest), TOMASCZEWSKI (Berlin), TOUTON (Wiesbaden), ULLMANN (Wien), VIGNOLO-LUTATI (Turin), VÖRNER (Leipzig), VOLLMER (Kreuznach), WAELSCH (Prag), v. WATRASZEWSKI (Warschau), WECHSELMANN (Berlin), WEIDENFELD (Wien), WINTERNITZ (Prag), v. ZEISSL (Wien), ZINSSER (Köln), v. ZUMBUSCH (München)

und in Gemeinschaft mit

Arndt, Straßburg; Doutrelepont, Bonn; Finger, Wien; Herxheimer, Frankfurt a. M.; Klingmüller, Kiel;

Kreibich, Prag; Lesser, Berlin; Riehl, Wien; Veiel, Cannstatt; Zieler, Würzburg

herausgegeben von

J. Jadassohn, Breslau und W. Pick, Wien.



CXXIV. BAND, 2. HEFT.
Mit zwanzig Tafeln.

Wien und **Leipzig.**
Wilhelm Braumüller,
k. k. Universitäts-Verlagsbuchhandlung (G. m. b. H.).
1917.

Juli 1917.

Inhalt.

Seite

Vom Archiv für Dermatologie und Syphilis erscheinen jährlich 2—3 Bände zum Preise von je M. 40.— = K 48.—. Der Originalteil erscheint in zwangloser Folge, der Referatenteil allmonatlich in Heften von wechselndem Umfang. 72 Bogen bilden einen Band. Kostspielige Tafeln werden einem Bogen gleich berechnet.

In allen Redaktionsangelegenheiten wolle man sich an Geheimrat Jadassohn (Breslau XVI, Maxstrasse 1) oder Privatdozent Dr. Walther Pick (Wien I., Plankengasse 6) wenden.

Die im Archiv erscheinenden Tafeln werden auch in losen Exemplaren für Projektionszwecke zum Preise von 10—20 Pf. pro Tafel im Abonnement abgegeben. Bestellungen durch die Verlagshandlung Wilhelm Braumüller, Wien VIII., Wickenburggasse 13.

Aus der Dermatologischen Klinik in Zürich.
(Vorsteher: Prof. Br. Bloch).

Das Problem der Pigmentbildung in der Haut.

Von **Br. Bloch**.

(Hiezu Taf. VI—X.)

Einleitung.

Zu den reizvollsten Problemen der Biologie gehören die Fragen, die sich mit der Entstehungsweise des Pigmentes befassen; die verschiedensten Zweige der Naturwissenschaft, die Physiologie, die allgemeine und spezielle Pathologie, die vergleichende Zoologie, und nicht zum wenigsten die Dermatologie sind daran interessiert und haben zu ihrer Lösung beigesteuert. In einer nicht mehr übersehbaren Zahl von klinischen, histologischen, vergleichend-anatomischen, experimentellen und chemischen Untersuchungen müht sich die Forschung seit mehr als 50 Jahren ab, die verschlungenen Fäden des Pigmenträtsels klarzulegen, das Ziel schien auch schon einige Mal während dieser Periode erreicht — aber immer wieder hat sich das Fundament, auf dem jeweilen eine abschließende Theorie errichtet wurde, als trügerisch erwiesen und die nachfolgende Generation hat den stolzen und anscheinend soliden Bau, den ihre Vorgänger aufgeführt hatten, zerschlagen müssen. Die Gründe für diese Fehlgriffe sind mannigfach und für denjenigen, der sich um die allgemeine Geschichte der wissenschaftlichen Forschung interessiert, überaus lehrreich: vorschnelle Verallgemeinerungen, nicht zulässige Schlüsse von niederen auf höhere Tierklassen und umgekehrt, mangelhafte Deutung und Verknüpfung der Einzelbeobachtungen u. a. m. Vor allem ist ein Umstand von verderblichem Einfluß gewesen, das ist der Mangel an der Erkenntnis, daß in der Pigmentlehre ein sehr komplexes





Problem vorliegt, das nicht allein morphologisch-histologischer, sondern, und zwar primär und in viel höherem Maße, chemischer Natur ist. Nur durch die Verbindung dieser beiden Forschungsrichtungen wird es überhaupt gelingen, der ganzen Aufgabe Herr zu werden.

Es ist nun nicht meine Absicht, die geschichtliche Entwicklung der Pigmentlehre zu verfolgen. Ganz abgesehen davon, daß das, wenn auch keineswegs vollständig, bereits von anderer Seite – so von Meirowsky in seiner bekannten Monographie – getan worden ist, würde eine solche Geschichte der Pigmentbildungstheorien infolge ihres Umfanges der Gegenstand einer speziellen Abhandlung sein müssen, aus der sich allerdings für die Methodik wissenschaftlicher Forschung an Beispielen und Gegenbeispielen Manches lernen ließe. In dieser Arbeit soll vielmehr versucht werden, die ganze Pigmentlehre — soweit sie das Pigment der Haut betrifft — auf Grund neuer, von mir gemachter und für diese Frage, wie ich glaube, fundamentaler Feststellungen, einer Revision zu unterziehen und die Grundlinien einer neuen, oder wenigstens stark modifizierten Lehre von den Gesetzen der Pigmentbildungsfunktion zu ziehen.

Bevor ich auf diese Feststellungen eingehe, seien einige allgemeine orientierende Bemerkungen vorausgeschickt.

Das Gesamtpigmentproblem läßt sich in einige Teilprobleme oder Spezialfragen auflösen, deren Erledigung in verschiedenen Zeiten mehr oder minder im Vordergrund der Forschung stand und die auch tatsächlich zu ihrer Lösung teilweise ganz verschiedene Methoden erfordern.

Das erste, und lange Zeit einzige bearbeitete dieser Teilprobleme ist die Frage nach dem Ort der Entstehung des Pigmentes. Sie ist, weil — anscheinend wenigstens — rein morphologischer Natur und der Bearbeitung am leichtesten zugänglich, nicht nur in den Anfängen der wissenschaftlichen Pigmentforschung, sondern auch noch in den neuesten Abhandlungen das Lieblingsthema, meist sogar das ausschließliche Objekt der Unter-

sucher. Sie ist auch zweifellos der Teil des Problems, der heute schon am besten abgeklärt und, wenigstens teilweise und nach heftigen Kontroversen, zu einem gewissen Abschluß geführt ist.

Ein zweites Kapitel befaßt sich mit der Frage: woraus, d. h. aus welchen Muttersubstanzen wird das Pigment gebildet? Es ist, wie schon aus der Fragestellung hervorgeht, nur chemisch anzufassen. Seine Bearbeitung fällt in die neuere Zeit und hat, wie später dargelegt wird, bis jetzt nicht zu einem befriedidigenden Resultat geführt.

Der dritte Teil handelt von den Mitteln und Wegen, auf denen die Pigmentbildung zustande kommt. Hier lautet die Fragestellung: Was für eine Art von Zellfunktion ist es, die die Entstehung des Pigmentes aus seinen Vorstufen bewirkt, und als was ist dieser Prozeß der Pigmentwerdung aufzufassen? Es ist also eine Frage der Zellphysiologie, die hier aufgeworfen wird. Ihre Lösung, die nur eine biochemische sein kann, ist, wie wir noch sehen werden, in verschiedener Weise versucht und behauptet worden, ohne daß bis jetzt der richtige Weg gefunden worden wäre.

An diese drei Hauptprobleme schließen sich eine Reihe von z. T. kaum weniger wichtiger Nebenfragen an. Ich erwähne hier nur: Die Frage nach den Beziehungen von Kern und Pigmentbildung, nach der Bedeutung lipoider Elemente, nach dem Zweck und dem Schicksal des fertig gebildeten Pigmentes, nach der Formveränderung der sich pigmentierenden Zelle, nach der pathologischen Pigmenttätigkeit etc.

Die folgenden Darstellungen sollen nach den erwähnten Gesichtspunkten geordnet werden. Ich schicke ihnen eine kurze Zusammenfassung meiner eigenen, auf diesem Gebiete durch eine neue Methode gewonnenen Resultate voraus, die mir den Anlaß gegeben haben, die Lehre von der Bildung des Hautpigmentes umzugestalten. Ich möchte dabei bezüglich technischer Details und zahlreicher Spezialuntersuchungen, die hier nicht Platz finden konnten, ausdrücklich

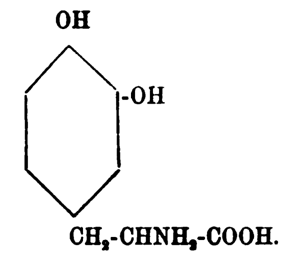


auf die einzelnen von mir publizierten Abhandlungen verweisen, die jeweils am gegebenen Orte zitiert werden sollen.

Eigene Untersuchungen.

Genaueres über den Ausgangspunkt meiner Untersuchungen, über ihre Methodik und über ihre allgemeine Bedeutung findet sich in der ausführlichen Arbeit von Bloch und Ryhiner. Ich gehe hier gleich zur Beschreibung und Deutung der Bilder über, die man mit der Anwendung meines Verfahrens auf die Haut erhält.

Das Reagens, das den wichtigsten Punkt dieses neuen Verfahrens bildet, ist das **3, 4-Dioxyphenylanin** (abgekürzt **Dopa** genannt). Diese Substanz ist eine Verbindung des Orthodioxybenzols (Brenzkatechins) als Kern mit der α-Aminopropionsäure als „Seitenkette" und besitzt folgende Konstitution:



Die Substanz kommt in optisch-aktiver (links drehender) Form in gewissen Pflanzen, so besonders in Vicia faba vor und wird daraus nach dem Verfahren von M. Guggenheim gewonnen, oder sie wird nach Fromherz und Hermanns synthetisch aus Vanillin und Hippursäure dargestellt und ist dann natürlich die optisch inaktive, razemische Modifikation. Zu meinen Versuchen haben beide Arten gedient; über Unterschiede in der Wirkung ist an anderem Orte berichtet worden. (Bloch, Chemische Untersuchungen etc.)

Die durch Biopsie gewonnene Haut wird in Agar eingebettet und mit dem Gefriermikrotom in Schnitte zerlegt; diese kommen für 24 Stunden bei Zimmertemperatur oder bei 37° in eine 1‰ wässerige Dioxyphenylalanin-

(Dopa-)Lösung, werden dann ausgewaschen und mit oder ohne Einschaltung einer Nachfärbung (Unna-Pappenheim) eingebettet. (Genaueres über die Technik findet sich in der Hauptarbeit von Bloch-Ryhiner.)

Das Bild, das sich uns nach dieser Behandlung bietet, ist — eine ziemlich stark reagierende Haut vorausgesetzt — folgendes:

Schon makroskopisch, noch deutlicher aber bei Vergrößerung fällt auf, daß gewisse Partien in dem vorher durchsichtigen, resp. weißlichen Schnitt dunkel gefärbt sind. Diese Farbenveränderungen betreffen zum Teil Elemente der Kutis, und zwar die polynukleären Leukozyten, die Schweißdrüsen, hie und da auch einige Nervenfasern; sie sollen uns hier nicht weiter beschäftigen. Wie an anderer Stelle (Bloch-Ryhiner) ausführlich dargelegt wird, sind sie hier durch die Anwesenheit eines bereits bekannten, vornehmlich an die Granula der Leukozyten und Drüsenzellen gebundenen Oxydationsfermentes, der Phenolase oder Polyphenoloxydase von Spitzer-Röhmann, resp. von Schultze-Winkler bedingt und beruhen auf der Oxydation des Dioxyphenylalanins durch dieses Ferment.

Viel wichtiger und interessanter ist die **Farbenveränderung** innerhalb der **Epidermis**. Sie betrifft vornehmlich die basale Schicht. Diese erscheint, wenn die Reaktion stark ist, als grau-brauner bis tiefschwarzer, zusammenhängender, dem Verlauf der Epidermis — Koriongrenze entsprechend, welliger Streifen; ist die Reaktion schwächer, so zeigen sich statt des kontinuierlichen Bandes nur mehr oder minder große dunkle Inseln oder Punkte, welche durch hellere Partien von einander getrennt sind.

Das genauere Studium gefärbter oder ungefärbter Präparate ergibt nun weiter folgendes: Die Dunkelfärbung rührt her von der Einlagerung eines Farbstoffes in die Basalzellen. Wie sich besonders deutlich an nicht zu stark reagierenden, nach Unna-Pappenheim tingierten Präparaten erkennen läßt, betrifft der Prozeß lediglich das Protoplasma; der Kern bleibt frei und hebt sich durch seine grün-blaue Farbe scharf von dem dunklen Zelleib



ab. Sind die Schnitte dick und vor allem ist die Reaktion sehr kräftig, so nimmt auch der Kern (durch Überlagerung mit reagierendem Protoplasma) eine dunkle Färbung an, die in exzessiven Fällen so weit geht, daß er vom Protoplasma nicht mehr zu unterscheiden ist, die ganze Zelle vielmehr einen undurchsichtig schwarzen Klumpen bildet.

Die Reaktion tritt uns im Protoplasma in zwei Formen entgegen: In einer diffusen und in einer granulären. Jene kann sich in allen Stärkegraden repräsentieren, von einem zarten, rauchgrauen Hauch bis zur undurchsichtig tuscheschwarzen Ausfüllung der ganzen Zelle. Diese wird dargestellt durch dunkelbraune bis braunschwarze, rundliche oder auch mehr eckige Körnchen, staubfein bis zur Größe neutrophiler Granulationen, welche unregelmäßig disseminiert, oft sehr reichlich vorhanden sind, mit Bevorzugung der Kerngrenze, der Zellmembran, und der später zu erwähnenden dendritischen Fortsätze. Die diffuse Reaktion kann als einzige vorhanden sein, die granuläre kombiniert sich dagegen fast stets mit einer mehr oder minder ausgesprochenen Imprägnation des Protoplasmas mit diffus gelöstem Farbstoff. Die Farbe des Reaktionsproduktes wechselt in den einzelnen Präparaten und je nach der Stärke, zwischen dunkel-, resp. gelbbraun, braunschwarz, schmutziggrünlichschwarz bis rein schwarz.

Der Sitz der Dopareaktion ist in erster Linie die Basalzellschicht der Epidermis. Die Stärke und Ausdehnung der Reaktion zeigt außerordentlich große Schwankungen. Diese Schwankungen hängen ab von der Tierart, in hohem Maße von individuellen Verhältnissen und von der Hautregion; vor allem aber werden sie, wie sich später ergeben wird, beherrscht von einem Prinzip, nämlich der Pigmentationskraft der untersuchten Haut.

Die Reaktion kann beim Menschen so gering sein, daß höchstens hie und da in einigen Basalzellen oder in Grüppchen solcher, das Protoplasma einen schwachen, rauchgrauen oder graubraunen Hauch aufweist. In anderen Fällen ist die Reaktion stärker indem die Zellen bereits einen dunkelbraunen oder grauschwarzen Farbenton be-

sitzen. Außerordentlich häufig erstreckt sich die Färbung nicht gleichmäßig über die ganze Basalzellschicht hin; die Reaktion ist vielmehr eine diskontinuierliche: sehr stark reagierende Zellen wechseln ab mit solchen, die weniger stark oder gar nicht reagieren. Die stark reagierenden und daher sehr dunkeln, oft vollständig schwarzen Zellen oder Zellgruppen sind dann häufig in annähernd regelmäßigen Abständen über die Epidermis resp. deren Keimschicht verteilt und verleihen ihr dadurch ein eigentümlich geflecktes Aussehen. Von einem solchen Maximum aus nimmt die Reaktion nach beiden Seiten hin ab; schon die nächst gelegenen Zellen sind weniger dunkel; an sie schließen sich noch schwächer tingierte und endlich ganz helle oder doch kaum noch positiv reagierende Basalzellen an. Solche Bilder, die wir unter normalen Umständen, bei mäßig und mittelstark gebräunten Individuen sehr häufig, um nicht zu sagen in der Regel, antreffen, lehren uns zunächst, daß die Reaktion in ein und demselben Hautbezirk, sehr erheblichen Variationen unterworfen sein kann, indem einzelne Zellindividuen sehr intensiv, andere dicht daneben gelegene schwach oder gar nicht reagieren können.

Es gibt normale Häute, in welchen die stark reagierenden, dunkeln Zellen resp. Zellgruppen durch große Zwischenräume wenig oder nicht reagierender Zellen von einander getrennt sind; in anderen Fällen rücken sie sich viel näher, so daß die helleren Zwischenräume nur wenige (3—5—8) Zellbreiten betragen; schließlich liegen sie so dicht beieinander, daß weitaus die größte Zahl der Basalzellen dunkel gefärbt ist und nur einzelne Zellgruppen einen helleren Farbenton darbieten. Von da aus ist nur ein kleiner Schritt zu der Reaktion, die wir als eine kontinuierliche bezeichnen können. Diese kommt dann zustande, wenn sämtliche Zellen der Keimschicht intensiv reagieren. Die ganze tiefere Partie der Epidermis stellt sich in diesem Falle als ein gleichmäßig und intensiv geschwärztes Band dar, von etwas wechselnder Breite. Eine dunkel gefärbte Zelle reiht sich an die andere an, so daß die Zellgrenzen



oft vollständig verwischt werden. Das ist die maximale Reaktion, die wir, worauf später noch zurückzukommen sein wird, vorwiegend dann antreffen, wenn die Pigmentbildung eine besonders aktive ist.

Wie die Intensität der Reaktion so ist auch ihre Ausdehnung den größten Schwankungen unterworfen. In der Regel sind es vor allem die Zellen der eigentlichen Keimschicht, welche sich an dem Prozesse beteiligen und zwar entweder sämtliche oder nur ein kleinerer oder größerer Teil, die einen mehr, die anderen weniger. Nicht selten erweisen sich aber auch die Zellen des Stratum spinosum als dunkel gefärbt. Als Regel können wir aufstellen: je intensiver und vollständiger die Basalschicht reagiert, desto höher hinauf gegen die Hornschicht zu erstreckt sich die Reaktion. Während bei schwach oder mäßig reagierender Keimschicht die Stachelzellen hell oder höchstens leicht getönt erscheinen, können sie bei maximaler Reaktion der tiefsten Zellreihen selber eine kräftige, ja intensiv braunschwarze Farbe annehmen, bis wir schließlich durch alle möglichen Übergänge hindurch bis zu den Fällen gelangen, in welchen die gesamte Epidermis bis hinauf ins Stratum granulosum dunkel erscheint. Dabei trifft jedoch die Regel ausnahmslos zu, daß die Reaktion gegen die Oberfläche der Haut zu abnimmt.

In gleicher Weise wie die eigentliche Deckepidermis reagiert auch das Follikelepithel, und zwar auch hier wieder vor allem und am stärksten die basale Schicht. Es reagieren ferner die Elemente der äußeren Haarwurzelscheide. Das läßt sich besonders deutlich an Kaninchenhaaren beobachten.

Die Untersuchungen des Haarapparates, die wir besonders an Tieren (Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen) vorgenommen haben, ergeben folgendes: Keine Spur von Reaktion findet sich im Haarschaft, ob derselbe nun hell, braun oder schwarz gefärbt ist. Einzig und allein der epitheliale Anteil des Haarbulbus, also die Matrix des Haares beteiligt sich an dem Prozeß, indem das Protoplasma dieser Zellen, die



ja auch genetisch den Basalzellen der Deckepidermis entsprechen, dieselbe diffuse oder granuläre Dunkelfärbung erhalten wie diese. Die Reaktion kann so stark sein, daß sämtliche Haarbulbi schon makroskopisch, noch deutlicher bei schwacher Vergrößerung, als intensiv schwarze undurchsichtige, keulenartige Gebilde imponieren. Die Reaktion erstreckt sich in abnehmendem Grade noch etwas über die eigentliche Matrix hinaus bis in den Bulbushals hinein; am stärksten ist sie stets in den basalen, der Haarpapille aufsitzenden Zellen der Matrix. Variationen in der Stärke der Reaktion treffen wir natürlich auch hier. Es gibt schwach reagierende Haare, in welchen das Protoplasma der Matrixzellen nur leicht graubraun getönt ist, von da aus gelangen wir in einer kontinuierlichen Reihe bis zu den maximal reagierenden Haaren, in welchen der Bulbus nurmehr ein unförmliches, kolbenartiges, plumpes, kohlschwarzes Gebilde darstellt, dessen einzelne Zellbestandteile sich nicht mehr von einander differenzieren lassen. Außer individuellen spielen hier zweifellos nach unseren Beobachtungen bei Tieren auch Rassenverschiedenheiten eine gewisse Rolle. Meerschweinchen von annähernd derselben (braunen) Haarfarbe können eine sehr verschieden starke Reaktion aufweisen. Für bestimmte Zwecke, z. B. für die Untersuchung der Fermenteigenschaften tut man gut, sich Tiere mit kräftiger und gleichmäßiger Reaktion auszusuchen.

Eine Beobachtung, die wir bei der Untersuchung der Haare gemacht haben und die für die ganze Deutung der Reaktion von ausschlaggebender Wichtigkeit ist, mag schon hier kurz erwähnt werden. Nie findet sich die geringste Spur einer Reaktion in den Haaren albinotischer Tiere oder in den weißen Haaren gefleckter Tiere, sondern stets und ausschließlich in den Bulbi farbiger Haare. Das läßt sich am deutlichsten demonstrieren, wenn wir einen Schnitt mit Dopa behandeln, der zur Hälfte mit weißen Haaren, zur anderen Hälfte mit farbigen Haaren besetzt ist. Die Bulbi der weißen Haare erweisen sich dann stets als von der Reaktion vollständig unberührt und unterscheiden sich

in nichts von den Haaren der Schnitte, welche nicht mit Dopa vorbehandelt, sondern direkt nach dem Schneiden eingebettet wurden. Der Kontrast mit der farbigen Hälfte des Schnittes, in welcher die unteren Partien der Haare als schwarze Gebilde sich darstellen, ist ein außerordentlich frappanter. Zu solchen Untersuchungen eignen sich braune oder gelbbraune Haare besser als von Natur schwarze. Die letzteren sind eben an und für sich schon so dunkel, daß der Unterschied zwischen dem mit Dioxyphenylalanin vorbehandelten (Dopa-) Schnitt und dem nicht der Reaktion unterworfenen, einfachen Nativschnitt nicht so sehr auffällt.

Die angeführten Bestandteile der Haut sind die einzigen, welche eine eigentliche Dopareaktion geben, d. h. sich bei der Behandlung mit Dioxyphenylalanin mehr oder minder intensiv dunkel färben. Es sind, um sie noch einmal kurz zusammenzustellen: die Zellen des Stratum Malpighi, bei stärkerer Reaktion auch diejenigen der Stachelzellschicht, das Basal-Epithel des Follikeltrichters der a. Haarwurzelscheide und die Zellen der Haarmatrix, also alles Zellelemente epithelialer Abkunft. Nie können wir die Reaktion in Zellen mesodermaler Abstammung, überhaupt nicht, wenn wir von den Nävuszellen absehen, innerhalb der Kutis beobachten; denn die Dunkelfärbung, die im Protoplasma der Leukozyten und des sezernierenden Schweißdrüsenepithels auftritt, hat mit der eigentlichen Dopareaktion nichts zu tun und beruht, wie ich an anderer Stelle ausführlich dargelegt habe, auf einem ganz anderen Prozeß, nämlich auf der Wirkung der Schultze-Winklerschen Phenolase. Stets ist die Dopareaktion negativ in den Pigmentzellen der Kutis. Ich habe eine sehr große Zahl von normalen und pathologischen Schnitten durch die Haut von Menschen und Tieren daraufhin untersucht. Auch wenn die Reaktion im Basalepithel noch so stark war, so blieben davon die Pigmentzellen der Kutis ausnahmslos unberührt. Ihr Zellleib und die darin enthaltenen Pigmentkörnchen unterscheiden sich in der Farbe nicht im geringsten von den

entsprechenden Gebilden des Nativschnittes, d. h. das Protoplasma bleibt vollkommen hell, die Pigmentkügelchen und Schollen zeigen die bekannte rostbraune Farbe. Der Kontrast dieser hellen resp. braun getüpfelten Zellelemente im Papillarkörper zu den in nächster Nähe liegenden dunkelbraunen oder vollständig schwarzen Basalzellen der Epidermis ist ein außerordentlich frappanter und, wie sich herausstellen wird, für die ganze Erkenntnis der Pigmentbildung hervorragend wichtiger.

Die nach der Dopamethode positiv reagierenden Epithelzellen zeigen nicht alle ein und dieselbe Gestalt; sie lassen sich vielmehr nach ihrem Aussehen in zwei große Gruppen einteilen, in solche ohne und solche mit Ausläufern.

Die ersteren unterscheiden sich in der Form kaum oder nicht von den gewöhnlichen Epidermiszellen, wie sie uns aus der normalen und pathologischen Histologie her bekannt sind, d. h. sie sind ungefähr zylindrisch in der Basalzellschicht, polygonal resp. polyedrisch im Stratum spinosum. Ihre einzige Besonderheit ist eben nur die Reaktion mit Dopa d. h. die Ablagerung eines homogenen oder gekörnten dunkeln Farbstoffes in ihrem Protoplasma.

Anders die Zellen der zweiten Art. Hier setzt sich der unregelmäßig längliche, oblonge oder plump knorrige Zelleib in zwei, drei oder auch mehr (bis acht) dendritenartige Ausläufer fort. Diese Ausläufer beginnen am Zellkörper mit etwas breiterer Basis und verjüngen sich allmählich. Sie besitzen zum Teil eine beträchtliche Länge, schlängeln sich in den Interstitien der benachbarten Zellreihen hindurch und senden in ihrem Verlauf oft zahlreiche Zweige ab; an den Gabelungsstellen ist der Faden oft etwas verbreitert. Die äußersten Enden dieser Fortsätze sind sehr fein; sie haben oft kaum noch die Breite eines Pigmentkörnchens und sind daher nur mit der Ölimmersion gut sichtbar. Wo viele solche Dendritenzellen vorhanden sind, scheinen ihre Fortsätze, soweit sich so etwas sicher feststellen läßt, in den Interzellularräumen mit einander zu anastomosieren und um die von ihnen



umsponnenen Zellen ein Maschenwerk zu bilden. In ihrem Aussehen erinnern an manchen Stellen die etwas knorrigen, sich vielfach gabelnden, dem Zellkörper aufsitzenden Ausläufer etwa an ein Geweih, dies besonders dann, wenn zwei Ausläufer neben einander an der Zelle entspringen und dann nach verschiedenen Richtungen hin verlaufen. Der Inhalt dieser Dendriten weist eine homogene Dunkelfärbung auf, deren Intensität wie die Färbung im Zelleib selber von schwach rauchgrau bis intensiv braunschwarz wechselt. Außerdem finden sich in sämtlichen Fortsätzen bis in die feinsten Verzweigungen hinein kleinste intensiv schwarze Granula; ihre Verteilung ist entweder unregelmäßig längs den beiden Seitenwänden des Ausläufers mit dichteren Anhäufungen an der Basis des Hauptastes und den Gabelungsstellen der Seitenäste, oder aber die Körnchen liegen mehr oder minder regelmäßig hinter einander, reihenartig, und lassen sich in Anordnung und Größe am ehesten mit Muchschen granulierten Tuberkelbazillen vergleichen. Bei sehr starker Reaktion sind die einzelnen Granula nicht mehr deutlich, sondern die ganze Zelle mit samt ihren Ausläufern ist homogen und maximal dunkel, wie mit Tusche imprägniert. Es kommen dadurch bizarre Formen zustande, die schon bei schwacher Vergrößerung sehr auffallen und bis zu einem gewissen Grade an Knochenkörperchen erinnern. Sonst wird man besonders bei stärkerer Vergrößerung noch am ehesten an die ebenfalls dendritisch gebauten Zellen des Zentralnervensystems erinnert. Im übrigen verweise ich auf die beigegebenen Abbildungen. (Vgl. ferner Bloch-Rybiner. Histochem. Studien etc.)

Aus dieser Beschreibung geht als wichtiges Moment zunächst einmal hervor, daß diese Dendritenzellen, und zwar ganz speziell ihre Ausläufer erst durch den Vorgang, den wir als Dopareaktion bezeichnen, sichtbar gemacht werden. Daß es sich bei diesen Gebilden tatsächlich um Zellen und nicht etwa um irgendwelche Kunstprodukte handelt, möchte ich, obschon es aus den Abbildungen ohne weiteres hervorgeht, noch

besonders betonen. Es genügt darauf hinzuweisen, daß bei der Färbung nach Unna-Pappenheim die (nicht reagierenden) Kerne deutlich in blaugrüner Färbung sich abheben. Ebenso deutlich ergibt sich aus den Bildern, daß die Fortsätze unmittelbar aus dem Zelleib hervorgehen und pseudopodienartige Ausziehungen desselben, nicht etwa irgendwelche interstitielle Kunstprodukte darstellen.

Solche Dendritenzellen kommen sowohl beim Menschen als beim Tier normalerweise und in den pathologischen Fällen, vorwiegend in der Basalzellschicht, aber auch in höheren Lagen, im Follikeltrichter (dort oft sehr reichlich) und in der äußeren Haarwurzelscheide vor. Ich habe den bestimmen Eindruck, daß sie in schräg und flach getroffenen Schnitten durch die Reteleisten häufiger anzutreffen seien. Ihre Zahl, und damit ihr Verhältnis zu den normal geformten, dendritenlosen Zellen schwankt in weiten Grenzen. Es gibt Hautpräparate, in welchen keine einzige Dendritenzelle vorhanden ist. Das trifft nach meiner bisherigen Erfahrung besonders für Häute zu, die an sich schwach reagieren. Sie können aber auch in stark reagierender Epidermis fehlen. Als Beispiel hiefür erwähne ich: eine stark reagierende Haut von einem Neger, in welcher ich keine einzig dendritisch gebaute Zelle finden konnte; ferner die Haut eines Kaninchens, welche als Folge einer Quarzlampenbestrahlung eine sehr starke Reaktion zeigte, dabei aber in der basalen Zellschicht Ausläufer an den Zellen ebenfalls vermissen ließ. Auf der anderen Seite treffen wir Präparate, in welchen die Dendritenzellen in der Basalschicht vorwiegen, oder wo überhaupt sämtliche positiv reagierenden Epidermiszellen mit Ausläufern versehen sind. Wieder in anderen Fällen finden sich die dendritischen Zellen in wechselndem Verhältnis unter die normal geformten Epithelien gemischt, in regelmäßigen Abständen, oder in Gruppen gehäuft, oft besonders reichlich oder gar ausschließlich im Epithel des Follikeltrichters. In diesen Fällen sind es oft gerade die stark reagierenden, dicht mit Granulis gefüllten, dunklen Zellen, welche solche Fortsätze aussenden. Es ist nach meinen Er-



fahrungen außer allem Zweifel, daß solche Zellen schon in ganz normalen, weder auffallend dunkel pigmentierten, noch übermäßig stark mit Dopa reagierenden Häuten von Menschen anzutreffen sind; doch habe ich den bestimmten Eindruck, als ob sie viel häufiger und schöner ausgebildet in den Fällen mit besonders aktiver Pigmentproduktion auftreten. Die reichlichsten und am besten ausgebildeten fand ich z. B. in einem Fall von Hyperpigmentation nach Applikation von Thorium-X-(Doramad-)Salbe. Um über diese Zahlenverhältnisse genauen Aufschluß zu erhalten, bedarf es meines Erachtens noch ausgedehnter systematischer Untersuchungen. Auf die Bedeutung und mutmaßliche Funktion dieser Zellen werden wir später noch zu sprechen kommen.

Die dendritisch gebauten Zellen treten auch außerhalb des eigentlichen Epidermisverbandes auf. Ich habe sie in sehr charakteristischer Gestalt innerhalb eines Pigmentnävus gefunden; ferner waren sie sehr deutlich zu sehen in den randständigen Zellen der Krebszapfen bei einem Basalzellenkarzinom.

Es erhebt sich nun die wichtige Frage: was ist das Wesen des Vorganges, den wir als Dopareaktion bezeichnet und geschildert haben, und durch welche Kräfte ist diese Reaktion bedingt? Auf diese Fragen geben meine anderwärts publizierten chemischen Untersuchungen genaue Auskunft. Hier seien nur die wichtigsten zum Verständnis des Prozesses absolut nötigen Resultate erwähnt. Darnach stellt sich die Sache folgendermaßen dar:

Der Prozeß, den wir als Dopareaktion bezeichnen, kommt zustande durch die Oxydation des als Reagens verwandten Dioxyphenylalanins. Diese Substanz wird infolge der Oxydation und zweifellos auch Kondensation der Moleküle in einen dunklen. unlöslichen melaninartigen Körper („Dopamelanin") umgewandelt. Die Reaktion läßt sich auch in vitro durch alle möglichen Oxydationsmittel, ganz besonders schön durch die Kombination von Oxydationsmittel und Metallsalzen

bewerkstelligen. Es läßt sich z. B. sämtliches gelöstes Dioxyphenylalanin in Form eines massigen schwarzen Pigmentes ausfällen durch Zusatz von Kaliumpersulfatlösung, unter Beigabe von Spuren einer Aluminiumsalzlösung.

Derselbe chemische Vorgang spielt sich nun auch im untersuchten Hautschnitt innerhalb des Protoplasmas bestimmter, oben erwähnter Zellen ab. Es handelt sich hier also um eine intrazelluläre, auf das Protoplasma gewisser Zellen und seine Ausläufer beschränkte Oxydation. Das infolge dieser Reaktion aus dem Dioxyphenylalanin entstandene Produkt, eben das Dopamelanin, ist dunkel gefärbt und lagert sich an der Bildungsstätte selber in homogener oder granulierter Form ab. Dadurch werden die positiv reagierenden Zellen dem Auge sichtbar gemacht.

Die Ursache dieses Vorganges ist, wie meine Untersuchungen ebenfalls gezeigt haben, in der Anwesenheit eines bis heute unbekannten intrazellulären Oxydationsfermentes im Protoplasma der reagierenden Zellen, der **Dopaoxydase**, wie ich dieses Ferment nenne, zu suchen.

Dieses Ferment hat außer dem speziellen dermatologischen ein großes allgemein biologisches Interesse. Wir kennen bis jetzt beim Tier bloß ein intrazelluläres, in loko darstellbares Oxydationsferment. Es ist das die sog. Phenolase oder (nach Battelli und Stern) Polyphenoloxydase. Sie ist zuerst von Spitzer und Röhmann an Gewebsbrei mit der Indophenolblaumethode nachgewiesen, später in den bekannten Untersuchungen von Winkler und Schultze mittelst des gleichen Verfahrens direkt in den Granula der myelogenen Leukozyten und Drüsenepithelien, von Katsunuma und in besonders schöner Weise von Düring in den Zellen der grauen Substanz des Zentralnervensystems zur Anschauung gebracht worden, Düring verdanken wir den äußerst wichtigen Nachweis des Zusammenhangs zwischen der Funktionstüchtigkeit der Nervenzelle und dem Vorhandensein ihres Oxydationsfermentes. Auch Kreibich hat sich mit der Phenolase



der Leukozytengranula befaßt und eine neue Methode ihrer Darstellung, nämlich mit Adrenalin als Reagens angegeben, die aber seither, so viel ich aus der Literatur sehe, nicht mehr angewendet worden ist. Die physiologische Funktion der Phenolase ist vollständig unbekannt, ihre Eigenschaften, besonders in chemischer Hinsicht, noch ungenügend erforscht.

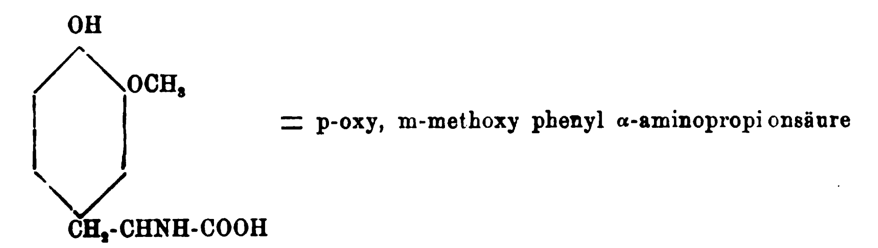
Zu diesem Oxydationsferment gesellt sich nun als zweites, intrazellulär darstellbares oxydierendes Enzym die Dopaoxydase. Sie hat mit der Phenolase nur das eine gemein, daß sie ebenfalls innerhalb der Zelle lokalisiert ist und Oxydationen bewirkt. In allen übrigen Beziehungen, in Wesen, Anordnung, Verteilung, Funktion und Bedeutung, hat sie mit der Phenolase nicht das Geringste zu tun, ist vielmehr als Oxydationsferment sui generis aufzufassen. Ihr Sitz ist, wie bereits dargelegt, das Protoplasma bestimmter Zellen epithelialer Abkunft, in der Epidermis und in den Haaren. Sie ist dort nicht nur an korpuskuläre granulationsartige Elemente gebunden, sondern auch diffus vorhanden. Sie ist ein außerordentlich labiles Ferment und wird nicht nur durch die allgemeinen Fermentgifte wie Blausäure zerstört, sondern erleidet durch alle möglichen chemischen und physikalischen Einwirkungen, ich nenne nur Reduktions- und Oxydationsmittel, Schwefelwasserstoff, Toluol, Hitze, Austrocknung u. a. m., schwerste Schädigung resp. völlige Vernichtung. Selbst die Berührung mit destilliertem Wasser und mit physiologischer Kochsalzlösung sowie mit Dextroselösungen bringen merkliche Abschwächungen des Fermentes hervor. Dagegen vermögen fettlösende Flüssigkeiten, wie Äther, Chloroform, Azeton, Benzol, Alkohol das Ferment nicht zu schädigen. In anaeorobem Milieu versagt die Wirkung des Fermentes vollständig. Es ist uns noch nicht gelungen, aus mit Dopa positiv reagierender Haut einen Extrakt zu gewinnen, der das Ferment in gelöster Form enthält. Dagegen konnte nach Gefrieren, Schneiden und Verreiben der Haut in der wässerigen Hautemulsion die Anwesenheit der Dopa-Oxydase mehrfach nachgewiesen werden (siehe darüber weiter unten).



Eine der merkwürdigsten und wichtigsten Eigentümlichkeiten ist seine Spezifität in chemischer Hinsicht. Von allen bisher untersuchten Substanzen hat sich allein das Dioxyphenylalanin als fähig erwiesen, von diesem Ferment angegriffen zu werden. Weder das Tyrosin, das sich von dem Dioxyphenylalanin nur durch die Abwesenheit des einen Sauerstoffmoleküls am Ring unterscheidet (die Seitenkette ist in beiden Fällen identisch, nämlich α-Aminopropionsäure), noch die Homogentisinsäure, noch das Tryptophan, noch endlich das Adrenalin werden im geringsten durch unser Ferment verändert. Schon die kleinsten Eingriffe in das Molekül des Dioxyphenylalanins haben zur Folge, daß jede Einwirkung der Dopaoxydase auf die veränderte Substanz verloren geht, mag nun die Veränderung den aromatischen Kern (Brenzkatechin) oder die aliphatische Seitenkette betreffen.

Als Beispiele führe ich an:

1. den Ersatz der in Metastellung befindlichen OH-Gruppe durch eine OCH_3-Gruppe, also



Die so abgeänderte Substanz ergibt keine Reaktion.

2. den Ersatz der α-Aminopropionsäure durch Akrylsäure, welche sich von der α-Aminopropionsäure durch das Fehlen der Aminogruppe in α-Stellung und durch das Bestehen einer doppelten Bildung zwischen erstem und zweitem Kohlenstoffatom der Seitenkette unterscheidet, während der aromatische Kern gleich bleibt. Wir erhalten so statt des 3·4-Dioxyphenylalanins



OH

OH

CH_2-$CHNH_2$-COOH

OH

OH

die *Kaffeesäure* (Dioxyphenylakrylsäure)

CH = CH-COOH

Auch dann *versagt* die Reaktion vollständig.

3. den Ersatz der α-Aminopropionsäure des Dioxyphenylalanins durch die um eine CH_2-Gruppe ärmere Aminoessigsäure, also:

OH

OH

$CHNH_2$-COOH

= 3,4-Dioxyphenylaminoessigsäure.

Auch hier bleibt die Reaktion vollständig *negativ*.

Aus diesen Beispielen geht hervor, daß *es sich bei der Dopaoxydase um ein absolut spezifisches Ferment handelt*. Die Bedeutung dieser Tatsache für die Anschauung, die wir uns über die Funktion dieses Fermentes bilden müssen, werden wir später noch kennen lernen.

Die *Stärke* oder wenn man will die *Aktivität der Dopaoxydase* schwankt innerhalb sehr weiter Grenzen. Wir erschließen den Grad der Fermentwirkung aus der Stärke der Reaktion: je reichlicher unter sonst gleichen Versuchsbedingungen in einem Schnitt Dopame-

lanin gebildet wird, eine desto größere Energie entfaltet im gegebenen Falle das vorhandene Ferment. *Die Ausdehnung und Intensität der Dunkelfärbung gibt uns also einen direkten Maßstab an die Hand für die Bewertung der fermentativen Kraft* Bleibt ein Präparat trotz 24stündiger Einwirkung der Dopalösung vollständig hell, so ist entweder das Ferment von vorneherein nicht vorhanden oder durch irgendwelche Eingriffe vernichtet worden. Repräsentiert sich die ganze Epidermis als intensiv schwarzes Band, in welchem sämtliche Basalzellen und der größte Teil der Stachelzellen mit dem Dopamelanin imprägniert sind, so müssen wir annehmen, daß die Aktivität des Fermentes, und wohl auch seine Menge sehr erheblich sind.

Es zeigt sich nun, daß die Unterschiede schon bei normalen gesunden Individuen außerordentlich große sind. Wir müßten hier das oben über die Stärke der Reaktion erwähnte einfach wiederholen. Es gibt Individuen, welche in ihrer Epidermis kaum Spuren des Fermentes besitzen, so daß vielleicht nur hie und da einmal einige Basalzellen einen leichten grauen Schimmer aufweisen, andere, bei welchen das Ferment in einigen Basalzellen kräftig vorhanden ist, in anderen fast oder vollkommen fehlt, und dann wiederum solche, bei welchen aus der maximalen Reaktion sämtlicher Epithelzellen sich ein großer Reichtum und eine gewaltige Aktivität des Fermentes folgern läßt. Ähnliche Unterschiede finden sich auch beim Tier. *Daraus geht einmal ohne weiteres hervor, daß die Dopaoxydase keinen zum Leben notwendigen Bestandteil der Zelle darstellt.*

Die Menge und Energie des Fermentes kann aber auch innerhalb derselben Epidermis, ja sogar innerhalb derselben Zelle wechseln. Sie kann durch alle möglichen Reize, welche den lebenden Organismus treffen, verändert werden. Von ganz besonderem Interesse ist in dieser Hinsicht die Wirkung der *strahlenden Energie* auf die Haut von Menschen und Tieren.

Es gelingt, durch die chemisch wirksamen Lichtstrahlen (Bestrahlung mit der Quarzlampe, Röntgenstrahlen, durch Thorium-X) die Intensität der Fermentwirkung mächtig zu steigern. Diese Einwirkungen folgern ganz bestimmten Gesetzen, die in der aus meiner Klinik hervorgegangenen Arbeit von Lutz eine eingehende Darstellung erfahren haben.

Physiologische und pathologische Bedeutung und Funktion der Dopaoxydase.

(Die Dopaoxydase als pigmentbildendes Ferment.)

Wir gelangen nun zum wichtigsten Abschnitt unserer Darstellung. Er handelt von der Stellung und Aufgabe, welche der Dopaoxydase im Haushalt der Zelle und damit des Organismus zukommt. **Die Funktion der Dopaoxydase ist nach unserer Ansicht die Bildung des normalen Hautpigments oder Melanins**. Zur Begründung dieser Anschauung lassen sich folgende Tatsachen und Überlegungen anführen:

1. Variabilität des Fermentes (Schwankungen des Fermentgehaltes).

Die Funktion resp. das Organ der Zelle (der Haut), von dem wir annehmen, daß sie die Bildung des natürlichen Pigmentes beherrscht, muß, wie wir a priori voraussetzen dürfen, außerordentlich großen Schwankungen in seiner Wirksamkeit unterworfen sein. Denn die tägliche klinische Erfahrung lehrt uns, daß kaum eine andere Funktion des Körpers innerhalb so weiter Grenzen variieren kann, wie die der Bildung des Hautmelanins. Diese Schwankungen sind offenbar von vielerlei äußeren und inneren Faktoren abhängig, von Rasse und Klima, von individuellen Eigentümlichkeiten, von der Hautregion, von allen möglichen äußeren und inneren Einflüssen. Niemand besser als der Dermatologe weiß, wie außerordentlich verschieden die Haut Gesunder und Kranker auf dieselben, den Pigmenthaushalt alterierenden Eingriffe reagiert, sei es, daß diese Eingriffe physikalischer, chemischer oder infektiöser Art sind, daß sie von außen (Licht, Hitze etc.) oder von



innen (Arsen, Veränderungen des Stoffwechsels oder der Drüsen mit innerer Sekretion etc.) ansetzen. Die Fähigkeit, Pigment zu erzeugen, ist eine individuell sehr verschiedene Größe. Unter den absolut gleichen Bedingungen, z. B. Insolation in der Höhe, wird die Haut des einen bronzeartig gebräunt, während andere mit ebenso hellem Integument von den Bergen zurückkehren wie sie hinaufgestiegen sind. Auch beim gleichen Individuum ist die Größe durchaus nicht unveränderlich; denn sie wechselt nicht nur in den verschiedenen Regionen der Haut, sondern kann an ein und derselben Stelle vermindert oder heraufgesetzt werden.

Wenn wir daher von einem Ferment behaupten wollen, daß es der Pigmentbildung zu Grunde liegt, so müssen wir verlangen, daß seine Aktion sich als eine ebenso variable und denselben Faktoren unterworfene Größe darstellt, wie wir das für die Pigmentbildungsfunktion, beim Menschen wenigstens, unbedingt annehmen müssen. Das trifft nun tatsächlich für die Dopaoxydase zu. Wie sich aus meinen bisherigen Untersuchungen ergibt, zeigt der Gehalt der Haut an diesem Ferment die größten Schwankungen und Verschiedenheiten schon unter normalen Verhältnissen bei Mensch und Tier; von negativer oder kaum merklicher bis zur höchst intensiven Reaktion sind alle Übergänge zu beobachten.

2. *Das Verhältnis zwischen der Stärke der Pigmentbildung und der Stärke der Dopareaktion.*

Der Reichtum der Haut an Pigment, ihre Braunfärbung also, ist, wie schon sub 1 ausgeführt wurde, nicht nur individuell außerordentlich verschieden, sondern kann sich bei ein und demselben Individuum unter verschiedenen Bedingungen weitgehend ändern. Es fragt sich nun, geht mit diesen Änderungen im natürlichen resp. pathologischen Pigmentgehalt der Gehalt an Dopaoxydase parallel? Ich glaube, auf Grund meiner Untersuchungen, diese Frage bejahend beantworten zu dürfen. Als Beispiele dafür nenne ich: die Haut eines *Negers* mit sehr starker Dopareaktion



sowohl in der Basalzellschicht als im Stratum spinosum, die in Hyperpigmentation begriffene Haut an der Stelle einer früheren Effloreszenz bei einem Psoriatiker, der äußerlich Chrysarobin, innerlich mit Arsen behandelt worden war, mit ebenfalls ganz intensiver Reaktion; ferner zwei Pigmentnävi, deren Zellen, soweit sie pigmenthaltig waren, durch die Dopabehandlung eine vollständig schwarze Farbe annahmen; den hyperpigmentierten Randsaum bei einer Vitiligo mit ebenfalls starker Dopareaktion; einen Fall von Epheliden am Arm, bei welchem die Reaktion in der Basal- und Stachelzellschicht sehr stark war, soweit der pigmentierte Fleck reichte, während die dazwischen liegende, wenig pigmentierte Epidermis viel weniger kräftig reagierte; und endlich die hyperpigmentierte Haut nach Thorium-X-Behandlung, in der die Dopareaktion maximal ausfällt. Im Gegensatz dazu stehen die Fälle, in welchen die Reaktion schwach, die Haut dementsprechend hell gefärbt und einer stärkeren Pigmentbildung nicht fähig ist.

Wir sind demnach berechtigt, von einem gesetzmäßigen Parallelismus in der Stärke der Dopareaktion, d. h. der Fermentwirksamkeit und in dem Pigmentgehalt der Haut zu sprechen. Dieser Umstand läßt sich kaum anders deuten, als daß eben die Dopaoxydase die Ursache und das Werkzeug der Pigmentbildung in der Haut ist. Eine Ausnahme hievon macht nur die später noch zu erwähnende Bronzefärbung der Haut beim Morbus Addisoni, bei welcher die Intensität der Fermentwirkung, wie gemeinsam mit Loeffler angestellte Versuchsreihen ergeben haben, nicht besonders gesteigert zu sein braucht. Die Ausnahme ist jedoch, wie anderwärts ausführlich begründet wird, nur eine scheinbare. Die Hyperpigmentation, die nach Zerstörung der Nebennieren eintritt, beruht eben nicht wie die meisten anderen Dunkelfärbungen der Haut auf einer Steigerung der Fermentwirkung, sondern auf einem vermehrten Angebot an pigmentfähigem Material (Pigmentvorstufen). Die Ver-

änderung der Haut bei der Addisonschen Krankheit bildet daher kein Argument gegen die Lehre von der Proportionalität zwischen Fermentgehalt und Pigmentreichtum.

Zu diesem Gesetze des Parallelismus sind nun freilich zwei einschränkende Beobachtungen zu machen.

Die erste betrifft die Zahl der untersuchten Fälle. Diese beträgt allein beim Menschen ca. 40. Das ist aber meines Erachtens immer noch viel zu wenig, um die Allgemeingültigkeit dieses Gesetzes aufzustellen; hiezu bedarf es noch einer sehr großen Reihe von Untersuchungen normaler und pathologischer Haut.

Es ist weiter zu bemerken, daß die Braunfärbung einer beliebigen Haut und ihre Fähigkeit Pigment zu bilden, ihre Pigmentationsenergie sozusagen, nicht immer identische Größen sind. Jene, der Teint einer Haut, kann unter Umständen gewissermaßen einen abgeschlossenen Zustand darstellen, und gleichsam das Endresultat einer vorausgegangenen, aber nun abgeschlossenen, gesteigerten Pigmenttätigkeit sein. Diese kann in hohem Grade vorhanden sein, ohne daß sie stets eine entsprechende Dunkelfärbung der Haut unmittelbar zu bewirken braucht. Es wäre zum Beispiel denkbar, daß die Dunkelfärbung unterbleibt, weil zu wenig pigmentfähiges Material zur Verfügung steht oder daß das Ferment nur in latentem Zustand (als Pro-Ferment) existiert. Das letztere scheint nun tatsächlich vorzukommen. Wir haben bei Bestrahlung von Tieren (Kaninchen) nachweisen können, daß infolge des Lichtreizes in Epithelzellen der Basalschicht der Haarwurzelscheiden und der Haarmatrix, welche vor der Bestrahlung keine oder nur eine ganz schwache Reaktion gaben, die Reaktion einige Zeit nach der Bestrahlung kräftig einsetzte. Es ist hier, wie wir annehmen, das Ferment durch den Reiz der chemisch wirksamen Lichtstrahlen entweder vermehrt und in seiner Aktivität gesteigert oder aber von dem latenten in den manifesten Zustand übergeführt worden. Es ist also die Stärke der Dopareaktion genau genommen nicht der Maßstab für eine bestehende



Braunfärbung der Haut (wenn sie auch in den meisten Fällen natürlich damit parallel geht), sondern der Ausdruck der Aktivität des pigmentbildenden Fermentes.

3. Die topographischen Beziehungen zwischen der Dopaoxydase und dem Orte der Pigmentbildung.

Über die Lokalisation der Pigmentbildung und der Haut wird später noch genauer zu reden sein. Einstweilen mag nur soviel gesagt werden, daß nach beinahe allen neueren und einwandfreien Forschungen im Gegensatz zu der früher herrschenden Meinung für die Bildung des normalen Hautpigmentes in erster Linie, wenn nicht ausschließlich, der epitheliale Anteil der Haut, speziell die Basalzellschicht der Epidermis, in Anspruch genommen werden muß. Genau an denselben Stellen finden wir nun auch die maximalen Leistungen der Dopareaktion. Die topographische Lage des Dopafermentes und der Bildungsstätte des Hautmelanins decken sich also, ein weiterer Grund, der uns veranlaßt, beide zu identifizieren.

4. Der Einfluß des Lichtes auf die Dopareaktion

Unter den Faktoren, welche eine Erhöhung der Pigmenttätigkeit der Haut und damit eine Braunfärbung derselben zu erzeugen vermögen, stehen an erster Linie die kurzwelligen, chemisch wirksamen Lichtstrahlen, ferner und in fast noch höherem Grade, die in der modernen Therapie so häufig angewandten Röntgenstrahlen, Radium und vielleicht als in dieser Hinsicht wirksamstes Mittel, das Thorium-X. Von allen diesen Energieformen muß, falls unsere Theorie tatsächlich richtig ist, verlangt werden, daß sie eine deutliche und unverkennbare Steigerung der Dopareaktion, mithin der Aktivität des Dopafermentes bewirken können. Dies ist nun auch tatsächlich der Fall. In ausgedehnten experimentellen Untersuchungen, über welche besonders berichtet werden wird, konnte auf meiner Klinik von Lutz gezeigt werden, daß die Dopareaktion durch den Reiz, den die strahlende Energie auf sie ausübt, eine Steigerung erfährt und daß diese Steigerung propor-

tional und parallel mit der Steigerung der natürlichen Pigmentbildung verläuft. An dieser verstärkten Fermentwirkung beteiligen sich sowohl die Basalzellen der Epidermis und der äußeren Haarwurzelscheiden als auch die Haarmatrix, soweit sie überhaupt die Möglichkeit besitzen, das Ferment zu produzieren. In albinotischer Haut und weißem Haar wird das Auftreten der Fermentreaktion trotz stärkster Bestrahlung nie beobachtet; die Bedingungen zur Fermentbildung fehlen eben hier, wie wir später sehen werden, vollständig. Die gleiche Erfahrung konnte auch in zahlreichen Versuchen beim Menschen, deren Haut, sei es zu therapeutischen Zwecken, sei es experimenti causa, mit Thorium-X oder dem Lichte der Quarzlampe behandelt worden war, machen. Bei der Thorium-X-Behandlung war besonders auffallend das Auftreten zahlreicher, mit Ausläufern versehener stark reagierender Zellen im Epithel. Die Wirkung der strahlenden Energie auf die das Dopaferment enthaltende Haut verläuft nach bestimmten gesetzmäßigen Regeln, in Stadien, welche von der Dauer und der Intensität der Strahlenwirkung und wohl auch von der Individualität der bestrahlten Haut abhängen. Es erübrigt sich, hier auf Einzelheiten einzugehen; ich verweise diesbezüglich auf die ausführliche Abhandlung von Lutz.

5. Die Dopareaktion bei gefleckten und albinotischen Tieren.

Haut und Haare albinotischer Tiere resp. der albinotischen Partien gefleckter Tiere unterscheiden sich von farbiger Haut und Haar nur dadurch, daß sie kein Pigment enthalten und auch, sofern es sich um wirklich albinotische Stellen handelt, unter keinen Umständen, auch nicht unter dem Einfluß energischer Bestrahlung, solches bilden können. Das Ferment, dem wir die Funktion Pigment zu bilden zuerkennen, darf also an diesen Stellen nicht nachzuweisen sein.

Für die Dopaoxydase trifft dieses Postulat tatsächlich ausnahmslos zu, und der Beweis hiefür läßt sich leicht erbringen.



Am besten eignen sich dazu braunweißgefleckte Tiere, Meerschweinchen, Ratten oder Kaninchen. Exzidiert man bei solchen Tieren ein Stückchen Haut, welches zur Hälfte vollständig weiß, zur Hälfte braun gefleckt oder behaart ist, und behandelt die Gefrierschnitte in üblicher Weise mit Dioxyphenylalanin, so gewinnt man folgendes Bild: die weiße Hälfte des Präparates ist vollständig unverändert geblieben. Epidermis, Haarscheiden, Haarmatrix sind eben so hell und durchsichtig wie die unbehandelten Nativschnitte; die Dopareaktion ist auf dieser Seite des Schnittes vollständig negativ. Ganz anders und im größten Gegensatz hiezu verhält sich die farbige Schnitthälfte. Hier haben die epithelialen Anteile der Haarbulbi bis zum Bulbushals, die im Nativschnitt durch das eingelagerte natürliche Pigment eine braungelbe bis goldbraune Farbe besitzen, im Dopaschnitt eine braunschwarze bis kohlschwarze Färbung angenommen und fallen, wie das schon früher erwähnt worden ist, schon bei schwacher Vergrößerung als undurchsichtig schwarze, zwiebel- und keulenartige Gebilde sofort auf. Wo nicht nur die Matrix der Haare (wie das bei gefleckten Tieren meist der Fall ist) sondern auch die Basalzellen der Epidermis, des Follikeltrichters und der Haarwurzelscheiden der Pigmentbildung fähig sind, da erweist sich in ihnen die Dopareaktion ebenfalls als positiv; dunkle Granula oder diffus verteilter Farbstoff (Dopamelanin) ist massenhaft im Protoplasma dieser Zellen eingelagert und füllt ihre Ausläufer bis in die letzten Verzweigungen aus.

Der einzige absolut sichere Unterschied zwischen normaler weißer (albinotischer) und normaler gefleckter Haut (resp. Haar) kann nur die Abwesenheit desjenigen Faktors resp. derjenigen Zellfunktion sein, welche für die Pigmentbildung verantwortlich gemacht werden muß. Da sich nachweisen läßt, daß genau an denselben Stellen die Dopareaktion negativ ist, die Dopaoxydase mithin fehlt, so scheint uns damit der strenge Beweis geliefert, daß

die Dopaoxydase tatsächlich das pigmentbildende Ferment ist.

6. Dopareaktion bei der Vitiligo.

Ganz ähnliche Überlegungen, wie sie eben für die albinotische Haut gemacht worden sind, haben auch Geltung für die unter dem Namen Vitiligo bekannte, in ihrem Wesen noch völlig ungeklärte Pigmentanomalie der Haut; nur handelt es sich hier nicht um einen angeborenen Mangel der Pigmentbildungsfähigkeit, sondern um den während des Lebens erworbenen Verlust dieser Eigenschaft. Da auch über diesen Gegenstand eine kurze monographische Bearbeitung von mir vorliegt, so kann ich mich hier ebenfalls kurz fassen und begnüge mich damit, das Ergebnis meiner Untersuchungen vitiliginöser Hautstellen anzuführen. Es ist folgendes: Parallel mit dem Schwund der normalen Hautfarbe bei Vitiligokranken geht der Verlust der Dopareaktion. Sie wird zuerst schwach, verschwindet an den einen Stellen vollständig, während sie in anderen Partien, so besonders in den Spitzen der Retezapfen noch längere Zeit, wenn auch in stark abgeschwächter Form erhalten bleibt. Schließlich, so in den zentralen Partien älterer Vitiligoherde, ist die Reaktion vollständig negativ, genau wie an den albinotischen Stellen gefleckter Tiere. Die Epidermis bleibt hier trotz der Behandlung mit Dopa so hell, daß sich ihre Abgrenzung von der Kutis nur bei starker Abblendung überhaupt differenzieren läßt. Die Ursache der Depigmentierung bei Vitiligo ist also in dem Schwunde der durch die Dopareaktion dargestellten Dopaoxydase zu suchen. Wo sich, wie das manchmal vorkommt, zwischen normaler und vitiliginöser Haut eine hyperpigmentierte Zwischenzone einschiebt, da findet sich, in der Ausdehnung dem braunen Saum genau entsprechend, eine Verstärkung der Reaktion.

Auf Grund der vorliegenden Erwägungen und Beweise halte ich mich für berechtigt, folgende Sätze aufzustellen:

Die Pigmentbildung in der Haut und in den Haaren beruht auf einem enzymatischen Oxydations- und Kondensationsprozeß.

Sie wird bewirkt durch die Tätigkeit eines bis dahin unbekannten, absolut spezifischen, intrazellulären Oxydationsfermentes, der Dopaoxydase, deren Vorhandensein wir daran erkennen, daß sie Dioxyphenylalanin, welches fermenthaltigen Hautschnitten zugesetzt wird, zu einem dunkeln, unlöslichen, teils diffus, teils in Form von Granula im Protoplasma der Zellen abgelagerten Reaktionsprodukt oxydiert. Zwischen dem Auftreten von Pigment und der Oxydase besteht infolgedessen ein enger, kausaler Zusammenhang. Wo die Pigmentbildung an Ausdehnung oder Intensität zu- oder abnimmt, da findet eine gleichsinnige und proportionale Steigerung der Fermentaktivität und des Fermentgehaltes statt und umgekehrt. Fehlt, unter physiologischen oder pathologischen Verhältnissen, die Dopaoxydase irgendwo ganz, so bleibt genau an derselben Stelle auch jede Bildung von Pigment aus: Haut und Haare sind resp. werden in solchen Partien vollständig weiß und pigmentlos. Reize, welche erfahrungsgemäß die Bildung von Pigment anregen, wie Licht, Thorium-X manche entzündliche Vorgänge, haben regelmäßig auch eine stärkere Dopareaktion, als Indikator der erhöhten Fermenttätigkeit, zur Folge.

Alle diese Feststellungen beziehen sich zunächst, wie das eigentlich kaum besonders betont zu werden braucht, nur auf das Material, an dem sie gewonnen wurden, also auf die Pigmentbildung in der Haut und in den Haaren, nicht aber auf analoge Vorgänge im Auge oder in pathologischen Bildungen (melanotische Geschwülste etc.). Es ist möglich, aber durchaus nicht sicher, daß hier die Gesetze der Pigmentbildung ähnliche sind, jedenfalls bedarf diese Frage eines gesonderten Studiums. Für das Augenpigment habe ich analoge Untersuchungen wie in der Haut mit Dopa bereits angestellt, bis jetzt mit negativem Ergebnis. Ob das an der hier viel schwierigeren Technik liegt, oder ob der Pigmentbildungsprozeß im Auge anders verläuft, kann ich noch nicht sagen. Ich glaube diese Dinge

hier speziell hervorheben zu müssen, weil die Pigmentliteratur Beispiele in Menge bietet, welcher Schaden durch solche unzulässige Übertragungen auf heterogene Prozesse und durch falsche Analogieschlüsse der Sache zugefügt worden ist.

Es erwächst uns nun die Aufgabe, die bisherigen Theorien über die Bildung des Hautpigmentes mit den neuen, im ersten Abschnitt dargelegten Tatsachen und Prinzipien zu vergleichen und, wenn nötig, zu revidieren. Der besseren Übersicht halber halte ich mich an die eingangs gegebene Disposition in Teilprobleme und füge die Erörterung einiger Spezialfragen jeweilen bei.

Die Lokalisation der Pigmentbildung.

Der am längsten, heftigsten und bis in die neueste Zeit am meisten diskutierte Punkt in der ganzen Pigmentlehre ist die Frage nach der Bildungsstätte des Pigmentes. Sie ist ein topographisches, zugleich aber auch ein genetisches Problem. Der Grund, weshalb gerade dieser Teil der Pigmentlehre, der kaum der wichtigste ist, so eifrig gepflegt worden ist, liegt wohl darin, daß hier eine Lösung mit den einfachsten Mitteln, histologische Untersuchung gefärbter und ungefärbter Schitte, zugänglich erscheinen mußte. Die Folge hat aber gerade hier gezeigt, daß dieser anscheinend so leicht gangbare Weg verborgene tückische Hindernisse bietet, über welche selbst sehr hervorragende Forscher gestrauchelt sind.

Die ganze Geschichte der Pigmenttopographie hier aufzurollen, hätte um so weniger Sinn, als das bereits mehrfach von andern Untersuchern, so in besonders ausführlicher Weise von Meirowsky, geschehen ist. Es ist bekannt, daß, seitdem Kölliker als erster im Jahre 1860 den Gegenstand zur Diskussion gebracht hat, die Kontroversen darüber, ob das Pigment in der Kutis, im Mesoderm, oder in den Zellen der Epidermis, also im Ektoderm, entsteht, jahrzehntelang hin und her gewogt haben und auch heute noch nicht ganz zur Ruhe gekommen sind. Lange



Zeit hindurch hat auf Grund der Autorität Köllikers, der Arbeiten von Karg, Aeby, Riehl u. a., vor allem aber infolge der ausgedehnten, vergleichend anatomischen und embryologischen Untersuchungen Ehrmanns und seiner Schule die Ansicht von der mesodermalen Genese des Pigmentes vorgeherrscht; dem Epithel wurde die Fähigkeit, Pigment zu produzieren, ganz oder doch in der Hauptsache abgesprochen.

Wenn wir heute, wo wir diesen Standpunkt nicht mehr als berechtigt ansehen, nach den Ursachen fragen, welche zu derartigen Theorien geführt haben, so sind daran, wie ich glauben möchte, verschiedene Momente schuld. Das wichtigste ist wohl die in der medizinischen Forschung leider immer wieder geübte Verwendung rein morphologischer Kriterien für die Lösung genetischer Probleme. Merkwürdig bleibt ferner, wie lange es dauerte, bis die Entscheidung durch das Experiment, das doch auf diesem Gebiete näher lag als irgendwo sonst in der Medizin, gesucht wurde. Ein naheliegender und daher leicht verzeihlicher Irrtum war es, wenn so oft vorwiegend mit den Verhältnissen bei niederen Tieren argumentiert und die dabei gewonnenen Ergebnisse auf die Haut der Säuger und des Menschen übertragen wurde; man glaubte so, vom Einfachen auf das Komplizierte zu schließen; tatsächlich liegt aber die Sache bei der Pigmentbildung umgekehrt, da diese Funktion bei niederen Tieren eine viel wichtigere Rolle spielt und darum eines viel komplizierteren, der Erkenntnis und der Analyse schwieriger zugänglichen Apparates bedarf.

Die Opposition gegen die Ablehnung der epidermalen Pigmentbildung regte sich schon früh und fand anfangs ihren Hauptvertreter bekanntlich in Jarisch, dessen Argumente noch heute zum großen Teil nichts von ihrer Kraft eingebüßt haben.

In der neueren Zeit hat sich nun zweifellos die entscheidende Wendung zu Gunsten der von Jarisch verfochtenen Anschauung vollzogen. Zu dieser Wendung hat eine große Anzahl von Forschern mit teilweise ausgezeichneten und überzeugenden Arbeiten klinischer, histologischer,

embryologischer, vergleichend anatomischer und experimenteller Art beigetragen. Ich muß mir versagen, hier auf alle einzelnen Beweisführungen einzugehen und nenne bloß die Namen.

Die wichtigsten Verdienste um diese Umwälzung haben sich erworben Leo Loeb, der zuerst die Pigmentbildung in regenerierender Haut experimentell durchgearbeitet hat, Carnot und Deflandre, welche die epitheliale Pigmententstehung in transplantierter Haut bewiesen haben, Post, Wieting und Hamdi mit äußerst instruktiven ausgedehnten Untersuchungen über die embryologische Entwicklung des Pigmentes und seine Bildung in pathologischen Fällen, ferner Schwalbe (Untersuchung der Pigmentbildung beim Farbwechsel von Tieren), Winkler u. a., vor allem aber Meirowsky mit seinen schönen Belichtungsversuchen. Gegenüber diesen gewichtigen Zeugen treten die wenigen Forscher, die noch und meist auf Grund ungenügender Beobachtung für die ausschließliche Entstehung des Pigmentes im Mesoderm einstehen, an Bedeutung vollkommen zurück.

Wenn trotz diesen Arbeiten noch bis heute Zweifel darüber bestehen konnten, ob die Zellen der Epidermis die Fähigkeit der Pigmentbildung besitzen, so sind diese nun durch meine im ersten Abschnitt dieser Abhandlung beschriebenen Versuchsresultate vollkommen beseitigt. Ich konnte zeigen, daß das spezifische, pigmenterzeugende Ferment, die Dopaoxydase, seinen Sitz im Protoplasma der Basalzellen der Epidermis, des Follikeltrichters, der äußeren Haarwurzelscheide und der Haarmatrix hat, also gerade dort, wo die Pigmentbildung nach der epithelialen Theorie zuerst und am intensivsten einsetzt. Damit ist der Sieg dieser Lehre endgültig besiegelt. Und der Satz, den Rabl in seiner Histologie der normalen Haut des Menschen im Mracekschen Handbuch ausspricht: „Trotz großer, auf diese Frage aufgewandter Mühe muß leider festgestellt werden, daß noch keine allseits befriedigende Lösung gefunden wurde,“ besteht nicht mehr zu Recht.

Während die Tatsache, daß die Zellen der Epidermis und vor allem diejenigen der Basalschicht befähigt sind, Pigment zu bilden, schon durch die früheren Untersuchungen in hohem Grade gesichert erschien, so sind doch die Akten über die mesodermale, in Zellen der Kutis lokalisierte Pigmentbildung noch keineswegs geschlossen.

Daß in der Kutis Zellen mesodermaler Abkunft. welche Pigment beherbergen, vorhanden sind, lehrt die alltägliche Beobachtung, die in fast jedem pigmenthaltigem Hautschnitt zu machen ist. Daß diese Zellen bei Alterationen des Pigmentstoffwechsels an Zahl, Umfang und Inhalt große Schwankungen zeigen, ist ebenso unbestritten. Die Frage ist nur: woher erhalten diese Zellen ihr Pigment? Bilden sie es wie die Epithelien autochthon oder beziehen sie es aus der Epidermis?

Die meisten Autoren, soweit sie sich überhaupt mit dieser Frage beschäftigen, treten für die autochthone, also mesodermale Genese dieses Pigmentes ein. Ich nenne in erster Linie Meirowsky, der direkt für die Aufstellung zweier Arten pigmentbildender Zellen (Melanoblasten) sich ausspricht: der epithelialen und der mesodermalen. Dabei läßt er das Pigment sowohl in gewöhnlichen fixen Zellen des Bindegewebes als auch besonders in den Mastzellen, in den letzteren neben und aus den eigentlichen Mastzellgranulationen, sich bilden. Ähnliche Anschauungen finden wir u. a. bei Post, Staffel, Tanaka und Torraca (letzterer vindiziert z. B. sämtlichen Zellen des Bindegewebes die Fähigkeit, Pigment zu bilden, zu und erklärt speziell die mit Dendriten versehenen pigmentbildenden Zellen in der Haut von Triton cristatus für mesodermal.)

In einer der neuesten Arbeiten auf dem Gebiete der Pigmentlehre leitet Kreibich sämtliches Pigment der Epidermis aus Zellen mit besonderer Gestalt und besonderem Chemismus aber immer rein epithelialer Abkunft, seinen Melanoblasten her, denen er allerdings die Möglichkeit, in die Kutis gelangen zu können, zugesteht und stellt ihnen die autochthonen Pigmentzellen der Kutis als Chro-

matophoren gegenüber. Über die Art und Weise, wie die letzteren ihr Pigment erwerben, ob durch Einschleppung oder durch autogene intrazelluläre Bildung, spricht er sich nirgends deutlich aus.

Ferner mag hier, obschon nicht zum eigentlichen Thema gehörig, nebenbei erwähnt werden, daß es von Szily als bewiesen ansieht, daß ein Teil des Chorioidalpigmentes in mesodermalen Zellen entsteht. Außerdem würden nach den Untersuchungen von Jäger die Pigmentsarkome der Schimmelpferde ein Beispiel dafür bilden, daß, wenigstens in pathologischen Fällen, Pigment auch in mesodermalen Zellen entstehen kann. Konsequent ablehnend verhalten sich gegen diese Theorie nur Wieting und Hamdi, welche den Zellen der Kutis jede Möglichkeit, Pigment zu bilden, vollständig absprechen.

Wenn man sich nach den Gründen umsieht, welche die autochthone Entstehung des Kutispigmentes beweisen sollen, so ist man überrascht, wie wenig stichhaltig sie eigentlich sind, und wie leicht man es sich oft gemacht hat, diese Lehre zu akzeptieren. Von mühsamen experimentellen Untersuchungen, wie sie zur Demonstration der epithelialen Pigmentbildung angestellt worden sind, ist hier keine Rede. Selbst Meirowsky macht es sich hier leicht, wenn er z. B. die Tatsachen, daß in den Mastzellen neben den Granulationen und neben pyroninroter Kernsubstanz etwa einmal auch (bei Urticaria pigmentosa) braune Körnchen zu sehen sind, daß infolge der Lichtentzündung außer der Pigmentzunahme eine (ja durchaus nicht regelmäßige oder erhebliche) Vermehrung der Mastzellen sich konstatieren läßt (Rheindorf), für genügend ansieht, um den Schluß zu rechtfertigen: „daß dieselbe Kernsubstanz das eine Mal zu Mastzellengranulationen, das andere Mal zur Bildung von Pigment führt."

Die Entstehung von echtem Pigment in Mastzellen, die Wermann, Philippson und Staffel behaupten und die auch Unna, aus allerdings rein a prioristischen Gründen, verteidigt, ist schon von Jadassohn abgelehnt worden. Neuerdings hat sich Jacobi speziell mit dieser

Frage beschäftigt. Er kommt dabei ebenfalls zu einem negativen Ergebnis. Weder fand er in seinen Fällen Pigment in Mastzellen, noch sah er je den Übergang von Mastzellengranulationen in Pigmentkörnchen. Ich selber habe in einem Fall von Urticaria pigmentosa, bei welchem die Dopareaktion in der Basalschicht der Epidermis eine ziemlich kräftige war, Pigment innerhalb der Mastzellen vermißt. Wenn sich in dem einen oder anderen Fall in Mastzellen Pigment finden sollte (wie das Meirowsky für die Urticaria pigmentosa angibt), so ist das für die Frage der Pigmententstehung sicherlich ohne Belang; denn es kann sich hier nur um ganz vereinzelte und seltene Ausnahmen handeln, und die Ansicht liegt viel näher, daß die Zellen entweder das Pigment anderswoher passiv aufgenommen haben oder daß es sich dabei gar nicht um echtes Melanin handelt. Denn — auch das ist ein oft gemachter Fehler — nicht jedes braune Körnchen, das irgendwo in einer Zelle oder im Zwischengewebe liegt, braucht deswegen stets echtes Melanin vorzustellen. Solche Vermischungen von morphologischer und tinktorieller Ähnlichkeit mit Fragen der Genese und des Chemismus haben — ich brauche nur an die Beziehungen des Blutfarbstoffes zum Pigment zu erinnern — schon so viele Verwirrung angestiftet, daß hier nachgerade die größte Skepsis am Platze ist. Reaktionen, welche uns mit Sicherheit über die Natur von Pigmentkörnern Aufschluß geben, kennen wir eben noch nicht. Der Organismus ist gewiß befähigt, aus allen möglichen organischen Substanzen pigmentartige Körper zu bilden, ohne daß wir es dem fertigen Produkte anzusehen brauchen, woher es stammt und woraus es besteht. Selbst die üblichen, und immer wieder angewandten Reaktionen mit Wasserstoffsuperoxyd, Laugen und Säuren, oder gar das Verhältnis der Pigmentkörner gegenüber dem Farbstoff (worauf Unna großen Wert zu legen scheint) sind viel zu allgemeiner und vager Natur und genügen absolut nicht, um Pigment chemisch zu charakterisieren. Darauf werden wir später noch eingehender zu sprechen kommen.

Das Gleiche, was hier von dem Mastzellenpigment ausgesagt wurde, gilt auch für die Plasmazellen, denen vereinzelte Autoren (Staffel, Unna) ebenfalls die Fähigkeit zuerkennen möchten, Pigment zu bilden.

Es bleibt eben nur die Tatsache bestehen, daß in der Kutis vielgestaltige, plumpe, spindelige und unregelmäßig sternförmige Zellen in oft reicher Zahl vorhanden sind, welche Pigmentkörner (fast immer von gröberem Kaliber als die Melaningranula in der Epidermis) enthalten und welche bei allen möglichen Pigmentalterationen (De- und Hyperpigmentierungen) großen Schwankungen ausgesetzt sind. Es ist nun sehr auffallend, daß diese Schwankungen mit den Veränderungen in dem Pigmentgehalt der Epidermis parallel verlaufen und daß die mesodermalen Pigmentzellen ganz besonders dann vermehrt sind, wenn in der Epidermis Unruhe in den normalen Pigmentierungsprozeß kommt, sei es daß mehr Pigment geformt wird als normalerweise, oder daß das, in normaler oder übermäßiger Menge produzierte, Pigment rascher ausgestoßen wird (Leukoderm, Vitiligo). Im höchsten Grade auffallend und bemerkenswert ist ferner der Umstand, daß in allen den Fällen, in welchen die Epidermis die Eigenschaft Pigment zu erzeugen, nie besessen oder dauernd verloren hat (albinotische Haut, alte Vitiligoherde), jegliche Spur von Pigmentzellen in der Kutis fehlt.

Hier ist die Lehre Ehrmanns wenigstens konsequent, wenn sie annimmt, daß die Epidermis in solchen Fällen deshalb weiß erscheint, weil die „mesodermalen Melanoblasten" primär zu Grunde gegangen sind und deshalb die Pigmenteinfuhr in die Epidermis sistiert. Für die Verfechter einer autochthonen mesodermalen Pigmentgenese neben der epithelialen bleiben aber solche Fälle vollständig unerklärlich.

Die endgültige Entscheidung bringen auch hier meine Untersuchungen. Da die Dopareaktion in allen Pigmentzellen der Kutis ausnahmslos negativ, die Anwesenheit des spezifischen pigmentbildenden Fermentes in ihnen somit auszuschließen ist, so kann diesen Zellen folgerichtiger



Weise die Fähigkeit, Pigment zu erzeugen, überhaupt nicht zuerkannt werden, und die braunen Granula, die sie enthalten, müssen sie anderswoher beziehen. Es gibt daher keine mesodermalen Melanoblasten, sondern was sich an pigmentierten Zellen in der Kutis vorfindet, das sind (sicher wenigstens bei den höheren Tieren) Pigmentträger, Chromatophoren.

In diesem Namen ist meines Erachtens auch die Funktion dieser Zellen ausgedrückt. Sie haben die u. a. schon von Wieting und Hamdi vermutete Aufgabe, das von der Epidermis gebildete und abgestoßene Pigment aufzunehmen, wegzutransportieren und wohl auch schon in loko, innerhalb des Zelleibes, abzubauen. Letzteres geht daraus hervor, daß die Zahl der mesodermalen Chromatophoren und der in ihnen enthaltenen Pigmentkörner in den tieferen Lagen der Kutis rasch abnimmt, und daß sie bei mäßiger Pigmentierung sogar vollständig vermißt werden können. Die Pigmentierung der Epidermis ist ja kein fixer Zustand, sondern stetem Wechsel unterworfen. Fortwährend wird neues Pigment gebildet und muß daher auch altes eliminiert werden. Das geschieht auf zwei Wegen, einmal nach oben, dadurch daß das Pigment, und wohl auch bereits farblose Abbauprodukte, mit den sich nach oben schiebenden Epidermiszellen in die Hornschicht gelangen und mit ihr abgestoßen werden; dann aber auch in entgegengesetzter Richtung, dadurch daß die Pigmentkörner in die interzellulären Saftlücken und von dort in die Kutis gelangen, hier von den Zellen des Bindegewebes und wohl auch von solchen hämatogener Abkunft aufgenommen und wegtransportiert werden. Bei lebhafter, überstürzter Pigmentneubildung findet sich daher das Pigment sowohl in den obersten Lagen der Epidermis bis in die Hornschicht hinein vermehrt, als auch steigt Zahl, Größe und Pigmentgehalt der Chromatophoren in der Kutis; sistiert die Pigmenterzeugung in der Epidermis vollständig, so verschwindet auch das Pigment in der Kutis und mit ihnen die Chromatophoren.

In diesem Sinne sind die Chromatophoren als Regulatoren des Pigmentstoffwechsels anzusehen und

in diese Anschauung fügen sich zwanglos die Angaben von Jadassohn und Schmorl ein, welche in Fällen von exzessivem Pigmentan- und -abbau die Verschleppung von Melanin bis in die regionären Lymphdrüsen beobachtet haben.

Ein Einströmen von Pigment aus mesodermalen pigmenthaltigen Zellen gibt es ebenso wenig wie ein Einwachsen oder eine Einwanderung ganzer solcher Zellen in die Epidermis. Ob das Umgekehrte, der Übertritt pigmentbildender epithelialer Zellen aus dem Epidermisverband in die Kutis ebenfalls auszuschließen ist, wage ich nicht zu entscheiden, wenn es mir wenigstens für die normale Pigmentierung auch nicht gerade wahrscheinlich dünkt. Für einen Fall, nämlich beim Pigmentnävus, ist ein solcher Vorgang freilich mit absoluter Sicherheit anzunehmen. Kreibich spricht sich ganz allgemein, aber ohne spezielle Beweise dafür zu erbringen, für eine solche Möglichkeit aus, Winkler glaubt dasselbe für Amphibien demonstrieren zu können, während Loeb diese Anschauung auf Grund seiner Untersuchungen an regenerierender Froschhaut strikte ablehnt. Ich selber möchte einstweilen noch nicht so weit gehen. Die kutanen Chromatophoren stellen bei vielen niederen Tieren ein viel mächtigeres und funktionell wichtigeres System dar, als bei den Säugern, das gewiß nicht wie bei diesen bloß als Regulator des epithelialen Pigmentstoffwechsels dient, sondern eine vitale Farbenschutzfunktion ausübt. Es wäre daher sehr wohl denkbar, daß hier, wo alle Zellverbände viel plastischer und fließender sind, Pigment nicht nur passiv in die Kutis gelangt, sondern mit samt den epithelialen Zellen, in denen es erzeugt worden ist, aus dem Epithelverband ausscheidet und sich in der Kutis zur Ausführung einer bestimmten Funktion anordnet. Diese Hypothese wäre aber noch zu beweisen.

Vorläufige Untersuchungen an der Haut von Triton cristatus, welche ich vorgenommen habe, sprechen gegen diese Auffassung. Die Haut solcher Tiere enthält in der

Epidermis eine wechselnde Menge, in der Kutis riesige, in großen sternförmigen und plumpen Zellen vereinigte Massen von Pigment. Die Dopareaktion fällt aber auch hier nur innerhalb der Epidermis positiv aus; in den Chromatophoren der Kutis ist sie trotz ihrem ungeheuren Pigmentreichtum negativ (vgl. Abbildung). Das läßt sich einstweilen nur so deuten, daß auch hier nur die Epidermiszellen die Fähigkeit der Pigmenterzeugung besitzen, die Pigmentzellen der Kutis hingegen ihren gefärbten Inhalt als Depot von jenen geliefert erhalten, wenn man nicht zu der unbewiesenen und zunächst auch unbeweisbaren Hypothese greifen will, daß hier (nämlich in den mesodermalen Pigmentzellen der Amphibien) ein ganz anderer, durch die Dopareaktion nicht darstellbarer Modus der Pigmentbildung vorliegt.

An sich ist es ja natürlich sehr wohl denkbar, daß unter Umständen auf andere als die von mir beschriebene Weise und in nicht vom Epithel abstammenden Zellen Pigment gebildet werden kann; denn Pigment ist, wie schon bemerkt, schließlich nur ein morphologischer Begriff und sagt nichts aus über Herkunft und Entstehung. Wir werden das immer dann annehmen müssen, wenn wir für eine Zelle den Beweis erbringen können, daß sie das in ihr enthaltene Pigment selber erzeugt hat und die Dopareaktion in dieser Zelle negativ ausfällt. Diese Möglichkeit ist z. B., wie schon hervorgehoben wurde, für das Chorioidialpigment des Auges zuzugeben, dessen Entstehung in mesodermalen Zellen A. von Szily nach seinen embryologischen Studien als gewiß ansieht (tatsächlich ist es mir auch bis jetzt nicht gelungen, in den Pigmentzellen des Auges eine positive Dopareaktion zu erzielen). Ferner für die melanotischen Geschwülste der Schimmelpferde, wenn die Untersuchungen von Jäger, die ich leider bis jetzt nicht in der Lage war durch die Dopareaktion zu kontrollieren, zutreffen, nach welchen das Pigment zuerst und primär in bindegeweblichen Zellen auftritt. Auch Unna erklärt das Hippomelanin für ein Bindegewebspigment, das keinen Zusammenhang mit dem epithelialen Melanin besitze.



Das aber können wir aus unseren bisherigen Untersuchungen mit Sicherheit schließen: Wenn eine Zelle eine spezifische Dopareaktion gibt (die Anwesenheit der Phenolase muß dabei ausgeschlossen werden, was durch die Anstellung der Indophenolreaktion leicht zu entscheiden ist), dann ist sie sicher epithelialer Natur und hängt genetisch mit der Epidermis zusammen. Das gilt, wie ich an anderem Orte gezeigt habe, z. B. für die Zellen der Hautnävi und damit ist ihre epitheliale Abstammung, die Unna zuerst postuliert hat und die ja auch aus anderen Gründen immer mehr Anhänger gewonnen hat, endgültig anzuerkennen.

Vorkommen, Darstellung und Bedeutung der sogenannten Melanoblasten.

Daß echtes Hautmelanin nur im Protoplasma der epithelialen Zellen der Haut erzeugt werden kann, haben wir als feststehende Tatsache erkannt. Aber nicht alle Zellen der Epidermis sind in dieser Hinsicht gleichwertig. Manche besitzen die Fähigkeit in sehr hohem Grade, andere weniger, wieder andere gar nicht. Unter den reagierenden Zellen selber haben wir zwei verschiedene Formen auseinander zu halten und im ersten Teil dieser Abhandlung ausführlich beschrieben, die mit und die ohne Ausläufer.

Es drängt sich nun die Frage auf, was haben diese zwei Formen zu bedeuten? Stellen sie verschiedene Typen dar oder gehen sie auseinander hervor? Und bedingt die verschiedene Gestalt auch eine verschiedene Funktion oder stellt sie nur eine zufällige Variation dar? Dieses Problem, die Frage nach der Natur der in der Epidermis vorkommenden, mit Dendriten versehenen Pigmentzellen ist schon sehr früh aufgeworfen worden und hat sehr viele Forscher beschäftigt, ohne daß bis heute eine allgemein befriedigende Erklärung und vollkommene Einigung erzielt worden wäre.

Den Ausgangspunkt der Diskussion bildet die bekannte Beobachtung von Langerhans aus dem Jahre 1868.



Dieser konnte mit seiner Vergoldungsmethode in der Oberhaut und in der äußeren Wurzelscheide zellige Gebilde mit langen zierlichen Ausläufern zur Anschauung bringen. Über deren Natur kam er nicht ins Klare; er war aber geneigt, sie für nervöse Elemente anzusehen. Die Betrachtung der Langerhansschen Figuren ergibt zweifellos, daß damit zum ersten Male die Gebilde beschrieben und dargestellt worden sind, welche später entgegen der Ansicht ihres Entdeckers, als (Langerhanssche) Chromatophoren und Melanoblasten zu so vielen Kontroversen und Deutungen Anlaß gegeben haben.

In der Folge sind dieselben Bildungen noch von sehr vielen Autoren in der Haut aller möglichen Tierklassen und bei den verschiedensten Pigmentationsvorgängen gesehen, geschildert und, je nach dem Standpunkt, den der Darsteller der Pigmentlehre gegenüber einnimmt, erklärt worden. Die einen haben sie für epitheliale, die anderen für eingewanderte mesodermale Zellelemente (bindegewebiger, leukozytärer oder spezifischer Natur und Abstammung) erklärt und daraus allgemeine Schlüsse über die Genese des Pigmentes gezogen (Literatur siehe bei Meirowsky), andere — ich nenne nur Unna — bestritten überhaupt die zellige Natur dieser Figuren und erklären sie für Pigmentausgüsse der Saftlücken, oder nehmen, wie Rabl und Meirowsky (p. 88), eine vermittelnde Stellung ein (der Körper des „Chromatophoren" entspräche darnach einer Epithelzelle, die Fortsätze den daran sich anschließenden Interzellularräumen).

Über das Vorkommen und die Häufigkeit der dendritischen epithelialen Pigmentzellen, wie ich zunächst ohne Präjudiz die Langerhansschen Figuren nennen will, sind wir gut unterrichtet. Fast sämtliche Autoren, die sich überhaupt mit der Pigmentfrage beschäftigt haben, erwähnen und schildern diese Gebilde, deren Form ja auch innerhalb des Verbandes der übrigen einfachen Epidermiszellen so seltsam und bizarr anmutet. Es kann nach diesen Beschreibungen zunächst einmal als sicher angenommen werden, daß diese Dendritenzellen in der Haut sämtlicher höherer



Tierarten, sofern darin Pigment erzeugt wird, vorkommen und daß ihre Größe, welche die der übrigen Epithelien gewöhnlich übersteigt, und ihre Gestalt innerhalb weiter Grenzen wechseln. Ferner herrscht darin bei allen Autoren Übereinstimmung, daß diese Zellen in besonders großer Zahl und in typischer Ausbildung angetroffen werden, wenn die Neubildung von Pigment lebhaft vor sich geht. Von da ist wiederum nur ein kleiner Schritt bis zur Lehre, daß diese Zellen die Pigmentbildner κατ' ἐξοχὴν, Melanoblasten im wahren Sinne des Wortes vorstellen, die eben dann in Funktion treten, wenn an die Pigmenterzeugung große Anforderungen gestellt werden.

Soweit die Forscher nicht wie Kölliker, Aeby, Karg, Riehl, Ehrmann, in neuester Zeit noch Torraca u. a. an die mesodermale Abkunft der Dendritenzellen glauben, gelangen sie alle zu dem Schluß, daß diese Zellen durch die Umwandlung aus gewöhnlichen Epidermiszellen entstehen und nichts anderes darstellen als in Beziehung auf die Pigmentbildung funktionell spezialisierte, durch eine Art Arbeitsteilung differenzierte Epithelzellen. Schon Jarisch, Post, Loeb, Schwalbe sind durch ihre Untersuchungen zu dieser Anschauung geführt worden und eine ganze Anzahl späterer Pigmentforscher — ich nenne nur Grund, Winkler, Wieting und Hamdi, Hellmich, Schreiber und Schneider, Tanaka und Meirowsky — sind ihnen hierin gefolgt und haben zur Begründung und zum Ausbau dieser Lehre ein reiches histologisches, vergleichend anatomisches und experimentelles Material beigebracht. Ganz neuerdings hat Kreibich dieselbe Ansicht nochmals sehr scharf formuliert.[1]) Er hat dabei allerdings den früheren Begriff des Melanoblasten ganz erheblich verändert, auf der einen Seite erweitert indem er die Dendriten nicht mehr streng fordert (runde, ovoide, ballonartige oder dendritisch verzweigte Formen), und auf der

[1]) „Die Epithelzelle wird zum Melanoblasten durch einen physiologischen Reiz bei der physiologischen Pigmentation.“ Ferner: „die bisherigen Untersuchungen sprechen dafür, daß es sich nicht um eingewanderte Pigmentzellen des Mesoderms handelt, sondern um Epithelien, die auf einen besonderen Impuls hin Form und Funktion geändert haben. Wahrscheinlich kann jede Epithelzelle zum Melanoblast werden.“

anderen Seite eingeengt, indem er dafür den Verlust der Protoplasmafasern (die tatsächlich in den Melanoblasten vorhanden sein können) und die Bildung lipoider Substanz im Protoplasma der Zellen verlangt (worüber noch später). Wenn er dann schließlich auch noch Zellen, die weder Lipoid noch Pigment bilden (Nävuszellen, Zellen des Paget-Karzinoms und des Melanokarzinoms), als „Melanoblasten" bezeichnet und diese Umwandlung durch eine „Hypofunktion" der Zellen (eine konkrete physiologische Anschauung läßt sich mit diesem Wort schwer verbinden) erklären will, so kann ich ihm hierin allerdings nicht mehr folgen. Eine Zelle, welche sich genetisch von der Epidermis herleitet, aber weder Pigment noch Lipoid (das nach Kreibich die Vorstufe des Pigmentes sein soll) bildet, ist eben kein Melanoblast mehr, sondern einfach, wie z. B. jede Hautkrebszelle, eine, durch uns völlig unbekannte Ursachen modifizierte, Hautepithelzelle.

Nur so lange die Zelle einer Pigmentbildung wirklich fähig ist, kann sie als Melanoblast bezeichnet werden. Eine Nävuszelle, die kein Pigment mehr erzeugt, ist auch, wenn sie (was gerade durch die nach der Tiefe des Nävus immer schwächer und schließlich negativ werdende Dopareaktion oft sehr leicht nachzuweisen ist — vgl. hierüber Bloch und Ryhiner) von wahren pigmentbildenden Zellen, also Melanoblasten abstammt, kein Melanoblast mehr, ebensowenig die pigmentlose Zelle des Melanokarzinoms oder gar die Zelle der Pagetschen Dermatose. Denn gerade nach der Auffassung von Kreibich ist Melanoblast ein physiologisch, nicht ein genetisch definierter Begriff.

Diese Bemerkungen schienen mir notwendig, weil wir sonst Gefahr laufen, klare Begriffe, die durch zahlreiche und mühevolle Forschungen gewonnen worden sind, und zu deren Klärung auch Kreibich selber mit seiner logischen und sinngemäßen Definition so viel beigetragen hat, wieder zu verwirren.

Durch die mitgeteilten Befunde und Untersuchungen scheint die Melanoblastenlehre einen gewissen Abschluß erreicht zu haben. Eine eingehende Analyse zeigt jedoch,



daß auch da noch nicht alles klappt. Um dies zu erläutern, müssen wir einige Worte über die Darstellung der Melanoblasten vorausschicken.

In den weitaus meisten Beschreibungen, die sich in der Literatur vorfinden, wird angegeben, daß der Leib und die Ausläufer der Melanoblasten mit Pigmentkörnchen gefüllt sind; d. h. die Dendritenzellen und speziell ihre Fortsätze werden erst dadurch sichtbar, daß sie infolge ihres Melaningehaltes dunkel erscheinen. Wäre das nicht der Fall, so würden speziell die Ausläufer gar nicht bemerkt werden und die Existenz von Dendritenzellen bliebe verborgen. Dieser Umstand macht es begreiflich, daß fast immer besonders dann von diesen Zellen die Rede ist, wenn viel Pigment gebildet und vorhanden ist und daß daraus der allgemeine Schluß gezogen worden ist, diese gesteigerte Pigmentbildung sei der Grund für das Auftreten der Dendritenzellen und repräsentiere ihre spezielle funktionelle Leistung. Ob infolge der erhöhten Pigmentfunktion die Fortsätze erst entstehen (vielleicht durch eine Art amoeboider Bewegung vom Zelleib ausgestreckt werden) oder ob sie präexistent sind und durch das Einströmen und die Ablagerung von Pigmentkörnchen nur erst sichtbar werden, ist eine ungelöste Frage (vgl. hierüber Meirowsky).

Die dendritische Zelle kann aber noch auf anderem Wege, durch spezielle Methoden sichtbar gemacht werden.

Zunächst einmal durch die reduzierende Wirkung, die sie auf gewisse Metallsalze ausübt. Darauf beruht schon die älteste Darstellung dieser Zellen durch Langerhans mittelst Goldchloridlösungen. Es ist dabei nicht ohne Interesse, daß Langerhans angibt, daß seine Zellen kein fertiges Pigment enthielten.

Viel besser als durch diese Vergoldung gelingt aber die Darstellung der Melanoblasten durch die Versilberung. Die Methode ist zuerst von Bizzozzero für die Haut und unabhängig von ihm von Schreiber und Schneider für Haut und Auge angewandt worden. Die Befunde dieser Forscher decken sich im wesentlichen. Ihre Resultate, die



für die uns hier interessierende Frage zweifellos von Bedeutung sind, besagen ungefähr folgendes:

Durch die Behandlung der Hautschnitte mit Silbernitrat treten nicht nur die gewöhnlichen, pigmenthaltigen Zellen der Epidermis, also vor allem diejenigen der Basalschicht viel deutlicher hervor, sondern es werden dadurch auch eine große Menge von mit Ausläufern versehenen Zellen sichtbar gemacht, welche ihrer Gestalt nach den sog. Langerhansschen Chromatophoren durchaus gleichzusetzen sind, und zwar darunter auch an solchen Stellen, welche, wie das schon Langerhans angab, eigentliches Pigment nicht enthalten und daher in gewöhnlichen Hautpräparaten nicht als dendritisch gebaute Zellen erkannt werden.

Die Darstellung aller dieser Zellen beruht auf einer Ausfällung von metallischem Silber, wie speziell Schreiber und Schneider nachgewiesen haben. Diese Niederschlagsbildung tritt überall dort ein, wo sich Pigment vorfindet. Die Pigmentkörnchen werden dadurch gröber und dunkler, die Zellen, welche sie enthalten, treten viel deutlicher hervor. Die Reaktion fällt aber auch in Zellen, die noch kein fertig gebildetes Pigment, sondern nur vermutlich Pigmentvorstufen enthalten, positiv aus; in pigmentbildenden Zellen des Uvealtraktus bereits in einer Entwicklungsperiode, in welcher geformtes Pigment darin noch nicht sichtbar ist (Schreiber und Schneider) und ebenso in dendritisch gebauten Zellen der Epidermis, auch wenn sie kein fertiges Pigment besitzen (Bizzozzero). Dadurch erfährt die schon von Merkel ausgesprochene Vermutung, daß die Langerhansschen Zellen pigmentlose Melanoblasten (Vorstufen der eigentlichen Pigmentzellen) seien, eine Stütze.

Nicht nur die Vorstufen des Pigmentes, sondern offenbar auch die, noch nicht zu weit veränderten Abbauprodukte desselben (man könnte beide unter dem Namen „Pigmentoide“ zusammenfassen) werden durch das gleiche Verfahren dargestellt. Darauf weist neben Schreiber und Schneider auch Stein hin. Wie Stein angibt,

lassen sich die Pigmentkörner der mesodermalen Chromatophoren ebenfalls versilbern. Ich kann das bestätigen und hinzufügen, daß die Versilberung um so besser gelingt, je näher diese Zellen der Epidermis liegen und daß man tiefer in der Kutis manchmal in derselben Zelle versilberte und unversilberte Pigmentgranula nebeneinander sieht. Das deutet darauf hin, daß das Pigment innerhalb der Pigmentzellen der Kutis nach und nach so verändert wird, daß es seinen ursprünglichen chemischen Charakter verliert.

Im albinotischen Auge versagt nach Schreiber und Schneider die Silberimprägnation vollständig und das Gleiche ist, wie ich mit Stein versichern kann, der Fall in der vitiliginösen Haut, soweit sie kein fertiges Pigment enthält.

Außer mit Gold und Silber kann das Pigment, wie meines Wissens zuerst Ledermann angegeben hat, auch durch Überosmiumsäure dargestellt werden.

Aus alle dem geht mit Sicherheit hervor: Das Gemeinsame an allen diesen Verfahren ist, daß gewisse Metallsalze überall dort, wo sich Pigment oder Pigmentoid vorfindet, reduziert werden und daß durch die Ablagerung des dunklen unlöslichen Metalles schon vorhandenes Pigment deutlicher, Pigmentoid überhaupt erst sichtbar gemacht wird. Es ist also nicht das Zellprotoplasma an sich, das hier reagiert, sondern die in ihm enthaltenen pigmentierten, pigmentfähigen und dem Pigment entstammenden Stoffe; das geht u. a. daraus hervor, daß einerseits albinotische und vitiliginöse Epidermiszellen die Reaktion nicht geben, während sie anderseits in den Melaninkörnchen der Pigmentzellen der Kutis noch positiv sein kann. Die Fähigkeit, Metallsalze, besonders Silbernitrat, zu reduzieren, ist also eine Eigenschaft, die dem echten Melanin und seinen nahen Verwandten zukommt, und zwar ist dies meines Erachtens die weitaus wichtigste chemische Eigenschaft, die wir von ihm bis jetzt kennen. Diese Tatsache beweist nämlich, daß das natürliche Pigment sowie das Pigmentoid eine durch



Metallsalze, besonders Silbernitrat, leicht oxydable Substanz darstellt und das ist, wie in einem späteren Kapitel dargelegt werden soll, für die Auffassung, die wir uns von der chemischen Natur des Pigments als eines Abkömmlings des Brenzkatechins machen, von größter Bedeutung. Es ist das ein Punkt, auf den in den chemischen Pigmentarbeiten bis jetzt merkwürdigerweise nicht geachtet worden ist.

Unna, der das Reduktionsvermögen des Pigments sehr stark betont und sogar eine neue Methode für dessen Nachweis (Eisen-Zyan-Reduktionsfärbung) angegeben hat, ist die eigentliche Bedeutung der Versilberung entgangen. Seine Ansicht, daß nicht (wie Bizzozzero und Schreiber-Schneider angenommen hatten) das Pigment und seine farblosen Vorstufen das Silbernitrat reduzieren, sondern das sog. Spongioplasma der Zelle, ist unhaltbar. Wie wäre es sonst möglich, daß die Zellen der albinotischen und der Vitiligohaut, die doch wohl das Spongioplasma auch enthalten, die Silberreaktion nicht geben?

Ist es bei allen Metallimprägnationen ein Reduktionsprozeß, durch den die pigmenthaltigen und pigmentbildenden Zellen dargestellt werden, so bleibt uns nun noch die Demonstration derselben Elemente durch einen oxydativen Vorgang zu besprechen. Wir meinen damit das Manifestwerden der Melanoblasten durch die Dopareaktion. Bezüglich des Vorkommens, der Darstellung und der Gestalt der durch die Dopareaktion sichtbar gemachten Melanoblasten, verweise ich auf die ausführliche Schilderung im ersten Abschnitt und verwerte daraus hier direkt nur das, was für die Entscheidung der Melanoblastenfrage von Wichtigkeit ist.

Zunächst einmal muß ich es, was durch eine Vergleichung der Reduktions- und Oxydationsbilder evident wird, als gesichert hinstellen, daß die dendritischen Elemente, welche bei der Dopareaktion auftreten, mit den Bildern, die durch einfache Pigmentanhäufung in Epithelzellen mit Ausläufern oder durch die Reduktionsverfahren sichtbar werden, mit den „Langerhansschen Chroma-

tophoren", mit den „farblosen Vorstufen" der Pigmentzellen und den „Melanoblasten" der Autoren identisch sind. Daß die zellige Natur dieser Dinge außer allem Zweifel steht, ist schon früher gezeigt worden.

Aber ich muß auch auf Unterschiede aufmerksam machen.

Der erste betrifft die Methode der Darstellung.

Während bei der ersten Methode die dendritische Zelle einfach durch das in ihr in besonders großer Menge und daher auch in den Ausläufern vorhandene natürliche Pigment sichtbar wird — morphologische Darstellung — spielt bei der zweiten Methode die Hauptrolle ein Reduktionsprozeß, der sich am Pigment und Pigmentoid vollzieht — chemische Darstellung. Bei der Dopareaktion ist es weder das Pigment noch das Pigmentoid, das reagiert — das geht schon daraus hervor, daß die pigmenthaltigen Zellen der Kutis dadurch nicht berührt werden — sondern das im Protoplasma der pigmenterzeugenden Zellen vorhandene spezifische Ferment, die Dopaoxydase, ist es, welche durch enzymatische Oxydation aus dem zugesetzten Dioxyphenylalanin ein dunkles in der Farbe vom nativen Pigment und von den Metallniederschlägen stark abweichendes Reaktionsprodukt, das Dopamelanin, im Zelleib und seinen Ausläufern bildet und dadurch die Dendritenzellen manifest werden läßt — fermentative oder funktionelle Darstellung. Es ist einleuchtend, daß, sofern wir den Begriff „Melanoblast" wörtlich fassen, d. h. mit Pigmenterzeugung identifizieren, sich streng genommen nur die letztere Art der Darstellung damit vollkommen deckt.

Wir haben hier, was in allgemein biologischer Hinsicht von größtem Interesse ist, eines der schönsten Beispiele dafür, wie in derselben Zelle und an identischen Orten innerhalb der Zelle, Reduktion und Oxydation nebeneinander verlaufen können, jene (in diesem Falle) bewirkt durch die reduzierende Wirkung des oxydablen Pigmentsubstrates, diese durch die oxydative Wirkung des Pigmentfermentes.



Daraus folgt ohne weiteres, daß die Bilder der Reduktions- und der Oxydationsmethode sich nicht in allen Fällen zu decken brauchen. Und das trifft auch tatsächlich zu. Durch das Reduktionsverfahren werden alle, Pigmentsubstrat (Pigmentoid und Pigment) enthaltenden Zellen dargestellt, auch wenn die Zelle die Fähigkeit, selber Pigment zu erzeugen, nicht besitzt, sondern z. B. das Pigment passiv aufgenommen hat (Beispiele: Mesodermale Chromatophoren, pigmenthaltige Zellen des Stratum granulosum und der Hornschicht); durch die Oxydationsmethode gelangen nur die Zellen — diese aber in ihrer Gesamtheit — zur Darstellung, welche tatsächlich Pigmentbildner, Melanoblasten, sind, d. h. das spezifisch pigmenterzeugende Ferment besitzen.

In den meisten Fällen decken sich freilich die beiden Verfahren in ihren Resultaten: Die Zelle, in welcher die Dopaoxydase vorhanden ist, produziert und enthält de facto auch das Pigment (z. B. alle pigmentierten Basalzellen) und wenn sie das Ferment, wie in der albinotischen oder Vitiligohaut, nie besessen oder vollständig verloren hat, so bleibt sie bei dem einen wie bei dem anderen Verfahren reaktionslos, hell. Aber ausnahmslos trifft das wie gesagt nicht zu.

Der zweite Unterschied berührt Gestalt, Vorkommen und Zahl der Dendritenzellen. In dieser Hinsicht zeigen die Reduktions- und Dopabilder ganz erhebliche Differenzen.

Die Formen der dendritischen Dopazellen sind den Reduktionszellen im allgemeinen sehr ähnlich, aber die dunklen, granulaerfüllten Ausläufer sind viel länger, zierlicher und feiner und lassen sich weit besser bis in die letzten Verzweigungen und Endäste verfolgen. Das ist begreiflich, da die Darstellung des Fermentes natürliche viel schärfere und richtigere Bilder ergeben muß als das ziemlich grobe Verfahren der Metallimprägnation (vgl. Abbildung).

Durch die Dopareaktion erweisen sich aber auch eine sehr viel größere Zahl der Epithelzellen von dendritischem Bau, als es nach allen andern Methoden vorauszusetzen

war. Nicht nur (es beziehen sich diese Darlegungen vorwiegend auf die Haut des Menschen) bei lebhaften Pigmentneubildungsprozessen ist ihre Menge eine ganz auffallend große, sondern auch in der normalen Haut können sie sehr reichlich vertreten sein. Ja es gibt normale Häute, in welchen fast sämtliche reagierenden Zellen der Epidermis mit Fortsätzen versehen sind, so daß dadurch ein außerordentlich zierliches Bild entsteht.

Im allgemeinen kann ich freilich auch auf Grund meiner Untersuchungsmethoden bestätigen, daß, soweit sich das ohne bestimmte Zahlenangaben behaupten läßt, die Steigerung des Pigmentstoffwechsels mit einer Vermehrung der Dendritenzellen einherzugehen pflegt (die weitaus größte Zahl habe ich zum Beispiel bei einer Hyperpigmentation nach Thorium-X gefunden); aber auch das ist nicht immer der Fall. In der Haut eines Negers z. B. waren die Melanoblasten äußerst spärlich, ebenso bei der Hyperpigmentation infolge der Bestrahlung mit Quarzlampe in der Haut eines Kaninchens. Auf der anderen Seite kann die Dopareaktion maximal stark sein in Epidermiszellen, welche sich in der Form von gewöhnlichen Basalzellen nicht unterscheiden und zwar, wie ich das bei einer postpsoriatischen Hyperpigmentation sah, in fast sämtlichen Basal- und Stachelzellen der Haut. Es scheint da offenbar individuellen Verschiedenheiten eine große Bedeutung zuzukommen.

Aus allen diesen Gründen kann ich mich nicht entschließen, die Definition der Melanoblasten, wie sie von der Mehrzahl der Forscher, soweit sie die epitheliale Lehre vertreten, aufgestellt und zuletzt noch von Kreibich so präzis formuliert worden ist, als etwas schon absolut Feststehendes und Einwandfreies zu akzeptieren, so einfach und bestechend es lautet: „Der Melanoblast ist ein Abkömmling der Epithelzelle, soweit sie pigmentierungsfähig ist. Er differenziert sich aus ihr jedesmal, wenn an ihre Pigmentfunktion besondere Ansprüche gestellt werden."

Die Dopareaktion beweist, daß außer den Dendritenzellen auch die normal gebaute Epidermiszelle

der Basal- und unter Umständen der Stachelschicht das pigmentbildende Ferment enthält, also, da der Fermentgehalt das einzige einwandfreie Kriterium der Pigmentproduktion ist, im wahren Sinne des Wortes Melanoblast sein kann und daß auf der anderen Seite Dendritenzellen mit starker Reaktion auch da vorkommen, wo, rein klinisch betrachtet, keine besonders aktive Hyperpigmentation vorhanden zu sein scheint. Typische Melanoblasten-(Dendriten-) Formen finden wir z. B. auch in Basalzellkarzinomen der Haut, wo von einer besonders aktiven Pigmentproduktion doch gewiß nicht geredet werden kann. Es hat auch hier wieder die fatale Verwechslung von morphologischen Begriffen (Dendritenform und Pigmentreichtum der Zelle) mit funktionellen (Pigmentbildungsfähigkeit) stattgefunden.

Wenn der Name Melanoblast beibehalten werden soll, was mir durchaus berechtigt erscheint, so muß man sich klar sein darüber, daß man damit im wesentlichen eine morphologisch (nicht funktionell) differenzierte Abart der gewöhnlichen Epidermis-(Basal-)Zelle bezeichnet. Dabei ist allerdings zuzugeben, daß diesen Zellen, zum Unterschied von den gewöhnlichen Epithelzellen, fast stets ein hoher Grad von Pigmentbildungsvermögen (starke Dopareaktion), d. h. ein großer Gehalt an Dopaoxydase innewohnt und daß sie hauptsächlich, wenn auch nicht immer, aus den gewöhnlichen Epithelzellen sich dann entwickeln, wenn die Pigmenterzeugung aus irgend einem Grunde eine besonders aktive ist.

Gänzlich obsolut ist der Name Chromatophor für Zellen epidermaler Abstammung. Es hat schon geschichtlich keinen Sinn, von Langerhansschen Chromatophoren zu reden, da Langerhans selber seine Zellen nicht als Pigmentbildner angesehen hat. Der Name ist, seiner ursprünglichen Bedeutung nach, wie das schon Kreibich tut, zu reservieren für Zellen, welche das Pigment, das sie ent-

halten, nicht selber erzeugt, sondern aus den Bildungsstätten aktiv oder passiv empfangen haben, im wesentlichen also für die Pigmentzellen der Kutis.

Über die chemische Konstitution des Pigmentes (Pigmentmuttersubstanz) und die Bildung des Pigmentes durch Fermente.

Das Problem, von dem dieser Abschnitt handelt, ist seinem Wesen nach ein chemisches und dasselbe gilt darum auch von den Mitteln, die seine Lösung erfordert; das erklärt uns ohne weiteres die geschichtliche Tatsache, daß die ernsthafte Beschäftigung mit diesem Thema viel später eingesetzt hat, als die Erforschung der topographisch-morphologischen Pigmentfragen.

Die früheste Periode der chemischen Pigmentforschung wird durch Bemühungen charakterisiert, Beziehungen zwischen dem roten Blutfarbstoff und dem Pigment zu statuieren. Diese Bestrebungen sind relativ bald als irrige erkannt worden und verdienen heute keine Beachtung mehr.

In der Folgezeit hat die chemische Pigmentforschung im wesentlichen zwei verschiedene Wege zur Lösung des ihr gestellten Problems beschritten.

Der erste ist der direkte und sucht das Ziel mit rein chemisch-analytischen Mitteln zu erreichen. Man müht sich ab, die Konstitution und Zusammensetzung des fertigen Pigmentes aufzuklären wie die irgend einer anderen chemisch unbekannten Substanz, durch Reindarstellung des natürlichen Pigmentes, sei es, daß dieses aus der Haut, aus den Haaren, aus der Chorioidea oder aus melanotischen Geschwülsten des Menschen oder der Tiere stammt. Dieser Weg erscheint auch a priori als der einfachste und natürlich gegebene.

Er hat aber, wie das Studium der bezüglichen Literatur lehrt, uns bis heute dem Ziel kaum um einen Schritt näher gebracht.

Seit zuerst Berdez und Nencki sowie Nencki und Sieber den Farbstoff der melanotischen Tumoren und





der Haare, Floyd normales menschliches Pigment aufzuklären getrachtet haben, hat die Forschung auf diesem Gebiete, trotz den enormen Schwierigkeiten und häufigen Mißerfolgen immer wieder angesetzt.

Auf Methodik, Material und Ergebnisse dieser Arbeiten hier genau einzugehen, hat angesichts der Geringfügigkeit des Gesamtergebnisses keinen Wert. Ich begnüge mich damit, einige der wichtigeren Abhandlungen kurz zu erwähnen.

Die ausgedehntesten Untersuchungen verdanken wir der Wiener Schule, vor allem von Fürth und Spiegler.

Spiegler hat sich in außerordentlich mühevollen jahrelangen Studien mit der Erforschung der Zusammensetzung des Haar- und Chorioidealpigments befaßt. Er hat dabei die wichtige Feststellung gemacht, daß sich unter den Abbauprodukten des natürlichen Melanins keiner der Bausteine des Hämoglobinmoleküls findet und daß somit die hämatogene Abkunft des Pigmentes auch vom chemischen Standpunkt aus abzulehnen ist. An positiven Ergebnissen sind seine Studien sehr arm. Von den beiden einigermaßen konstanten Produkten, die er bei der Aufspaltung seines Pigmentes findet (Methyldibutylessigsäure und Azeton), steht es durchaus dahin, ob sie auf Beimischungen zum Pigment oder aus sekundären Veränderungen des Pigmentes durch die starken chemischen Eingriffe entstanden. Jedenfalls erhalten wir über die Konstitution der Pigmente nicht die geringste Aufklärung. Bemerkenswert ist, daß Spiegler als erster auf das Tryptophan als möglichen Bestandteil des Pigmentes hinweist.

v. Fürth und Jerusalem haben das Hippomelanin (Farbstoff der melanotischen Tumoren der Schimmel) sowie künstliches Melanin, das durch die Einwirkung von Tyrosinase auf Tyrosin gewonnen wurde, verarbeitet. Sie sind sich der Schwierigkeit der Aufgabe sehr wohl bewußt und deshalb in ihren Schlüssen auch viel vorsichtiger als die meisten anderen Autoren. Sie stellen fest, daß das Pigment eisen- und wahrscheinlich auch schwefelfrei ist, sowie, daß seine Bildung auf Oxydation und Kondensation beruht.

Bezüglich seiner Konstitution geben sie nur an, „daß sie beim Abbau des Hippomelanins bisher kein Produkt angetroffen haben, das mit der Hypothese einer fermentativen Bildung des Hippomelanins aus Tyrosin oder einem andern zyklischen Komplex des Eiweißkörpers unvereinbar wäre". Ferner wird die Ähnlichkeit des künstlichen Melanins mit dem natürlichen hervorgehoben.

Den schüchternen Versuch Spieglers, dem Tryptophan eine Bedeutung für die Pigmentbildung zuzuschreiben, hat dann Eppinger wieder aufgenommen. Er fand nämlich im Harn einer an Melanosarkomatose und Melanurie leidenden Patientin eine farbstoffbildende Substanz, in der er — ohne ihre Konstitution aufklären zu können — den Reaktionen nach die Anwesenheit eines Pyrrolrings wahrscheinlich machen konnte. Er hält sie daher für einen Abkömmling des (den Pyrrolring bekanntlich ebenfalls enthaltenden) Tryptophans, um so mehr als die Substanz nach der Einnahme von reinem Tryptophan in vermehrter Menge ausgeschieden wurde, was durch eine, allerdings nicht exakte, kolorimetrische Methode bestimmt wurde. Eppinger nimmt an, daß die Dunkelfärbung des Harnes von der Vermehrung dieses Körpers, also von einem abnormen Verhalten des Organismus gegenüber dem Tryptophan, herrühre und daß das Tryptophan daher die Muttersubstanz des Melanins sei. Direkt bewiesen ist dieser Schluß nicht. Angaben von Blumenthal machen es sogar sehr unwahrscheinlich, daß das Auftreten von Tryptophanabkömmlingen im Harne irgend etwas mit der Pigmentbildung zu tun habe; denn diese kommen auch bei nicht melanotischen Tumoren (Magenkarzinom) im Harn vor und können anderseits trotz Vorhandensein von melanotischen Tumoren vermißt werden. Aber selbst, wenn der Schluß Eppingers zu Recht bestände, so würde er nur über die Herkunft eines pathologischen Melanins im Harn etwas besagen, für die Kenntnis des normalen Haut- und Haarmelanins wäre damit nichts gewonnen.

Es ist mir deshalb nicht recht verständlich, wie Fasal in einer jüngst veröffentlichten Studie über das Pigment

sagen kann: „durch die Untersuchungen von H. Eppinger sind wir zu der Ansicht gelangt, daß die Quellen des Pigmentes nicht, wie früher angenommen wurde, der Blutfarbstoff und auch nicht, wie später angenommen wurde, das Tyrosin ist, sondern daß vielmehr die Muttersubstanz des Pigmentes das Tryptophan ist".

Fasal selbst hat sich bemüht, durch ein etwas modifiziertes Verfahren aus Haaren und Schafwolle das Pigment rein darzustellen und durch die Bestimmung der an dessen Aufbau beteiligten Elemente eine Stütze für die Tryptophanhypothese zu gewinnen. Der Schluß, „daß es sich wahrscheinlich um kondensierte Indolringsysteme ohne Seitenkette handle", läßt sich aber aus seinen Zahlen keineswegs auch nur mit einiger Sicherheit herleiten (die Erklärung der 12% Schwefelbeimengungen ist z. B. willkürlich). Es ist überhaupt schon hier zu bemerken, daß das Vorgehen fast aller Autoren, aus dem prozentualen Verhältnis der gefundenen Elemente auf den Bau des Pigmentmoleküls irgendwelche Schlüsse zu ziehen, von vorneherein ein verfehltes ist, da nie jemand irgendwie reines Ausgangsmaterial in den Händen gehabt hat.

Weitere Untersuchungen über die chemische Natur der Pigmente stammen von Abel und Davis (Negerhaut), W. Jones (Pferdehaare), von Zumbusch (Tumormelanin), Wolff (melanotische Lebertumoren), Floresco (Haut und Haar), Aiken Ross Gortner, Piettre (Schimmeltumoren), Samuely (künstliche Melanine) u. a.

Alle diese Forschungen laborieren an denselben Übeln. Nicht ein einziges Mal haben wir die Gewähr dafür, daß das Ausgangsmaterial, sofern natürliches Pigment verarbeitet wurde, ein reines oder auch nur ein einheitliches gewesen ist; vielmehr ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, daß stets Beimengungen der verschiedensten Art und von wechselnder Quantität, herrührend aus dem Organ, welches das Pigment beherbergte, das Melanin verunreinigen und durch alle chemischen Operationen mitgeschleppt werden. Das würde uns zur Genüge erklären, weshalb die Zahlen, welche die verschiedenen Autoren erhalten, so divergent sind.

Es kommt aber noch dazu, daß die Eingriffe, durch welche nun das Pigment weiter gereinigt werden soll, äußerst rohe sind, entweder starke Säuren, welche, wie schon Samuely bemerkt hat, aus den mitgehenden Eiweißstoffen künstliche Melanoidine bilden und dadurch die Analysenzahlen beeinflussen oder starke Laugen, deren abbauender und verändernder Einfluß auf das Pigment selbst nicht zu bestimmen ist. Unter solchen Umständen haben die Analysenwerte über die prozentuale Beteiligung der einzelnen Elemente, welche zuweilen von den Autoren (u. zw. von jedem in verschiedenem Verhältnis!) zum Schlusse aufgetischt werden, nur einen sehr problematischen Wert. Über die Konstitution und die Herkunft des Pigmentes sagen sie jedenfalls nichts gewisses aus. So ist es z. B. wahrscheinlich, daß die hohen Schwefelwerte, welche einzelne Untersucher gefunden haben, aus den beigemengten keratinhaltigen Gebilden, in welchen das Pigment ursprünglich eingeschlossen war (Haare), herrühren. Wir wissen heute noch nicht einmal, ob die natürlichen Pigmente verschiedener Herkunft (Haut, Haare, Auge, Tumoren) in der Zusammensetzung von einander abweichen oder nicht. Die Unterschiede, welche die einzelnen Autoren gefunden haben, können sehr wohl mit den verschiedenen Verunreinigungen, mit den Unterschieden der Technik, erklärt werden.

Wenn das Resultat der rein chemischen Erforschung ein befriedigenderes werden soll, so müssen in erster Linie ganz neue und bessere Methoden für eine wirkliche Reindarstellung des Ausgangsmateriales ausgearbeitet werden. Dann dürfte sich der Weg, den zuerst v. Fürth gewiesen hat, die Vergleichung der natürlichen mit künstlich erzeugten, genau bekannten Melaninen als der gangbarste herausstellen. Was bis jetzt auf diesem Gebiete vorliegt, bedeutet meist vergebliche Mühe und rechtfertigt den Ausspruch Unnas: „Die chemische Konstitution der Melanine liegt noch vollkommen im Dunkeln.“

Das mehr oder minder bewußte Gefühl für diese Sachlage hat schon vor geraumer Zeit dazu geführt, auf indirektem Wege das Gebiet der Pigmentchemie zu



erforschen. Den Schlüssel dazu bildet das Studium der pigmentbildenden Fermente und es liegt uns daher zunächst ob, zu untersuchen, wieso man überhaupt zu der Annahme gekommen ist, das Pigment könne durch einen enzymatischen Vorgang entstehen und wie es mit den Beweisen für diese Fermentlehre steht.

Den Ausgangspunkt dieser Richtung bilden die grundlegenden Untersuchungen von Schönbein, Yoshida, Bertrand, Bourquelot und Chodat. Diese Forscher konnten nachweisen, daß die spontane Färbung zahlreicher Pflanzensäfte auf Oxydation beruht, welche durch fermentartige Körper — die Oxydasen und Peroxydasen — an farblosen Chromogenen hervorgerufen werden. Im Prinzip sind, wie Bertrand festgestellt hat, bis jetzt zweierlei pflanzliche Oxydasen zu unterscheiden: die Phenolase (auch Poyphenoloxydase genannt), welche alle möglichen Phenole mit zwei oder mehr OH-Gruppen am Ring und die ihnen entsprechenden Amine zu oxydieren vermag und die viel spezifischere Tyrosinase, welche außer Tyrosin und seinen peptidartigen Verbindungen (Chodat, Abderhalden und Guggenheim) nur Parakresol angreift.

Über das Vorkommen von Oxydasen im Tierreich wird ebenfalls in einer sehr großen Reihe älterer und neuerer Untersuchungen berichtet (vgl. Battelli und Stern).

Die Phenolase findet sich beim Menschen und beim Tier wie von Winkler, Schultze, Kreibich, Loele, Gierke u. a. festgestellt worden ist, gebunden an die Granula der myelogenen Leukozyten, mancher Drüsenzellen und der Zellen des Zentralnervensystems (vgl. hierüber besonders die schönen Untersuchungen von Düring). Sie hat aber mit der Pigmentfrage in engerem Sinne nichts zu tun.

Um so inniger sind — so könnte es wenigstens nach dem Studium der Literatur scheinen — die Beziehungen der Tyrosinase zur Pigmentbildung. Es ist sehr begreiflich, daß man schon sehr bald nach der Entdeckung der pflanzlichen Tyrosinase nach ähnlichen Fermenten im Tier-

körper gefahndet hat; mußte es doch in hohem Maße verlockend erscheinen, die neue Anschauungsweise, die für die Erklärung der Dunkelfärbung vieler Pflanzensäfte sich als so richtig und fruchtbringend erwiesen hatte, nun auch auf das, in doppeltem Sinne dunkle, Gebiet der tierischen Pigmentbildung zu übertragen.

Auf diesem Wege war zunächst die Möglichkeit vorhanden, in den eigentlichen Prozeß der Pigmententstehung, Oxydation eines Chromogens durch ein Ferment, endlich Einsicht zu gewinnen. Dann aber mußte, als ein weiterer Preis, die Hoffnung winken, durch diese indirekte Methode das zu erreichen, was der direkten versagt geblieben war, nämlich die genaue Kenntnis oder doch wenigstens die Vermutung der Pigmentvorstufen. Denn mit der Definition eines Fermentes ist, wenn dasselbe wenigstens zu den spezifischen zählt (für die Phenolase trifft das z. B. nicht zu), zugleich die Bestimmung des Substrates gegeben, an welchem das Ferment seine Wirkung ausübt, da ja die Existenz eines solchen Fermentes überhaupt erst durch die Veränderung, die wir am Substrat beobachten, erkannt wird. Im konkreten Fall also war, sobald eine Tyrosinase als pigmentbildendes Ferment festgestellt werden konnte, implicite damit gesagt, daß Tyrosin oder ein ihm sehr nahe verwandter und ähnlich gebauter Körper die Muttersubstanz des Pigmentes sei und damit der wesentliche Schritt zur Aufhellung der chemischen Konstitution des Pigmentmoleküls getan, geradeso, wie wir von einer Substanz, die durch ein glykolytisches oder tryptisches Ferment gespalten wird, mit voller Sicherheit behaupten können, daß sie eine Zucker- oder eine Eiweißart sein muß. In der Tat treffen wir auch derartige, oft allerdings in ihrem eigentlichen Zusammenhange nur ganz vag und unklar geahnte Schlußfolgerungen in der neueren Pigmentliteratur recht reichlich.

Sehen wir zu, wie es mit den Beweisen dafür steht.

Tyrosinasen sind zunächst bei den niederen Tierklassen gefunden worden, die erste von Biedermann im Darm des Mehlwurms, dann von Fürth und Schneider in der Hämolymphe von Schmetterlingspuppen (Deiliphila elpenor



und euphorbiae). Die letzteren haben die von ihnen dargestellte Tyrosinase sehr genau untersucht und ihre Einwirkungen auf verschiedene Substanzen, sowie die Zusammensetzung der dadurch erhaltenen künstlichen Melanine einem exakten Studium unterworfen. Die Analogie, die zwischen den künstlichen (durch die Einwirkung der Hämolymphe oder eines Extraktes von Agaricus melleus auf Tyrosin entstandenen) Melaninen und den natürlichen Pigmenten (vor allem Hippomelanin) zweifellos herrscht, bilden den Gegenstand weiterer Studien von v. Fürth, in welchen er zu dem bereits erwähnten, für uns wichtigsten Ergebnis kommt, daß die Bildung des natürlichen Melanins bei höheren Tieren aus einem zyklischen Komplex des Eiweißmoleküls (nicht ausschließlich aus Tyrosin) durch eine Tyrosinase eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich habe. Es ist dabei ausdrücklich zu betonen, daß von Fürth bei höheren Tieren Tyrosinasen weder gefunden noch überhaupt gesucht hat und daß er folgerichtig auch nirgends mit Bestimmtheit die Bildung des Haut- und Haarpigmentes durch Tyrosinase behauptet.

Die Tyrosinase ist ferner in Extrakten des Tintenbeutels von Sepia officinalis und anderen Cephalopoden nachgewiesen worden von Przibram, Weindl und Gessard. Nach Weindl haben die Preßsäfte der Haut, der Augen und des Tintenbeutels von Eledona moschata, der Eier von Loligo, der Haut des Grottenolms die Eigenschaft, mit Tyrosin und geringer Menge von Eisensulfat zusammen einen schwarzen Niederschlag zu geben (= Pigmententstehung auf Grund vorgebildeter Tyrosinasen). Gessard hat in einer sehr großen Reihe von Mitteilungen versucht, den Nachweis zu erbringen, daß nicht nur die Dunkelfärbung des Inhalts der Tintenbeutel, sondern auch das pathologische und normale Melanin, das sich beim Säugetier und beim Menschen vorfindet, auf die Einwirkung einer Tyrosinase auf ein farbloses Chromogen zurückzuführen sei. Ohne daß dafür beweisende, experimentelle oder analytische Daten beigebracht werden, kommt er zu dem allgemeinen, aber, wie sich zeigen wird, nicht statthaften Schlusse:



„La Tyrosine est donc le chromogène dont l'oxydation par la tyrosinase détermine la formation du pigment noir commun à divers produits physiologiques et pathologiques de l'économie animale et l'on peut dire que la couleur du nègre est dû à la même réaction qui fait l'encre de la Seiche et le noir de certains champignons."

Versuche, welche die Anwesenheit einer Tyrosinase in der Haut von Säugetieren und ihre Rolle für die Pigmentbildung zu beweisen scheinen, hat eigentlich nur Florence Durham angestellt. Sie berichtet darüber in einer kurzen Mitteilung. Darnach sollen Extrakte gefärbter Haut von Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen mit Tyrosin (wie viel Tyrosin zugesetzt wird, darüber fehlen Angaben) und Ferrosulfat als Katalysator zusammen eine Dunkelfärbung (Melaninbildung) erzeugen, welche bei Anwendung von weißer Haut oder von gekochten Extrakten ausbleibt. Nachuntersuchungen, welche auf meiner Klinik angestellt wurden, haben aber ein vollständig negatives Resultat ergeben. Die Melaninbildung blieb aus oder stellte sich ganz unvollkommen und willkürlich ein, so daß ich den Angaben von Durham keine Beweiskraft zuerkennen kann. Ich will es mir deshalb auch versagen, auf ihre Versuchsanordnungen einzeln kritisch einzugehen; nur so viel sei schon hier bemerkt, daß gegen die sehr zahlreichen Angaben in der Literatur über Überführung des pigmentbildenden Fermentes der Haut in die lösliche Form eines Extraktes die größte Skepsis am Platze ist. Eigene Versuche haben mich gelehrt, daß das wirkliche Pigmentferment so fest in den Zellen verankert ist, daß seine Lösung und Extraktion nur mit den größten Schwierigkeiten, wenn überhaupt, gelingt.

Aus den bisherigen Darlegungen geht hervor, daß das Vorkommen einer Tyrosinase in der pigmenthaltigen Haut der höheren Tiere und des Menschen bis jetzt eine durchaus unbewiesene Hypothese ist, die sich höchstens auf gewisse Analogien bei niederen Tierklassen und bei Pflanzen berufen kann.

Es fragt sich nun weiter: Hat man denn überhaupt

bisher die Anwesenheit irgendeiner anderen „Pigmentoxydase" und eines ihr entsprechenden Substrates an dem Orte der Pigmentbildung wahrscheinlich machen können? Darauf ist zu sagen, daß außer von dem Tyrosin in der Hauptsache noch von einer anderen aromatischen Substanz, nämlich dem Adrenalin, die Möglichkeit, durch ein Oxydationsferment in Melanin umgewandelt zu werden, erwogen und behauptet worden ist.

Es finden sich diesbezüglich folgende Angaben in der Literatur:

Neuberg hat aus einem melanotischen Lebertumor (Metastase einer primären Nebennierengeschwulst) einen Preßsaft hergestellt, der, falls er nicht durch Kochen inaktiviert wurde, aus einer Adrenalinlösung einen schwarzen pigmentartigen Niederschlag zu bilden vermochte. Der Schluß, daß diese Geschwulst ein das Adrenalin oxydierendes Ferment enthält, ist gerechtfertigt; ob aber dieses Ferment etwas mit dem Melaningehalt des Tumors zu tun hat oder von der Herkunft des Tumors aus malign entartetem Nebennierengewebe abhängt, läßt sich nicht entscheiden. Noch unsicherer wäre irgend ein Schluß von diesem Befunde auf die Genese des normalen Hautpigmentes. Es ist charakteristisch, daß Neuberg selbst auch keineswegs einen solchen Schluß zieht; wohl aber tun dies spätere Bearbeiter der Pigmentfrage ohne Bedenken.

Eine ähnliche Wirkung konnte Neuberg auch mit dem Extrakte aus Tintenbeuteln erzielen, was angesichts der Angabe anderer Autoren, wonach derselbe Extrakt auch Tyrosin zu oxydieren vermag, sehr auffallend erscheint.

Dasselbe Resultat wie Neuberg erhielt Jäger, der die melanotischen Tumoren der Schimmelpferde sehr ausführlich untersucht und geschildert hat, mit dem Extrakt aus diesen Geschwülsten. Auch hier tritt bei Zusatz von Adrenalin ein dunkler Farbstoff auf, der wohl auf enzymatischem Wege entstanden ist. Aber alle Schlüsse, die Jäger darüber hinaus zur Entscheidung des Problems der normalen Pigmentbildung in der Haut und im Auge zieht („das Problem der Hautpigmentierung



ist damit zur Entscheidung gekommen, daß der Melaninproduktion eine spezifische enzymatische Komponente zu Grunde liegt, die im Zytoplasma Suprarenin in einen schwarzen Farbstoff oxydativ umwandelt") sind willkürlich; über die normale Pigmentbildung in diesen Organen hat Jäger gar keine Versuche angestellt, sondern nur, ganz analog Neuberg, das Verhalten des Preßsaftes von melanotischen Tumoren (die primär teils bindegeweblicher Natur, teils Metastasen von Nebennierentumoren sind) gegenüber Adrenalin geprüft.

Von ganz anderen Überlegungen und Versuchen ausgehend, sind Meirowsky, Bittorf, Fischer und Leschcziner ebenfalls dazu gelangt, die Adrenalinhypothese anzunehmen.

Den Ausgangspunkt bildet eine Beobachtung Meirowskys. Er fand nämlich, daß exzidierte Hautstückchen brünetter Personen in der Wärme nachdunkeln u. zw. war dies weitaus am stärksten der Fall mit der Haut, welche der Leiche eines an Addisonscher Krankheit Verstorbenen entstammte. Die Erklärung, die Meirowsky für diesen Vorgang gibt, ist eine sehr komplizierte. Die „Propigmente" (Pigmentvorstufen) entstehen nach ihm aus den Kernen der Epithelzellen der Haut und werden innerhalb der Zellen durch eine „Oxydase", die Meirowsky nicht direkt nachgewiesen, sondern nur supponiert hat, in Pigment verwandelt. Auf diesen Prozeß sollen die Nebennieren einen hemmenden Einfluß ausüben, der bei der Zerstörung der Drüsen, also beim Morbus Addisoni wegfällt.[1]) Als Vorstufen des Pigmentes, die in der Haut selbst

---

[1]) „Das Pigment besteht aus einer farblosen Grundsubstanz und einer gefärbten Komponente. Es läßt sich nun beweisen, daß diese farblose Vorstufe des Pigmentes ein Produkt des Kerns ist und daß der Farbstoff durch die Einwirkung eines oxydativen Fermentes auf diese aus dem Kern stammende Eiweiß-Substanz entsteht". ferner, am Schlusse zusammenfassend: „Die Nebennieren regulieren und hemmen den Pigmentstoffwechsel der Haut, indem sie gewisse Eiweißspaltungsprodukte der Haut (Tyrosin und Derivate) weiter verarbeiten. (Möglichkeit der Bildung des Para-oxyphenyläthylamins aus Tyrosin.) Tritt eine Störung in der Regulation durch funktionelle oder organische Erkrankung der Nebennieren ein, so werden die Spaltungsprodukte in der Epidermis durch Oxydasen in Pigment umgewandelt, bevor eine Resorption derselben in die Blutbahn stattfindet."

entstehen sollen, kommen nach Meirowsky wahrscheinlich Eiweißspaltprodukte, vor allem wieder Tyrosin in Betracht und um die Anhäufung dieser Propigmente in der Haut beim Morbus Addisoni zu erklären, welche neben dem Nebennierenausfall die Hyperpigmentation der Haut zur Folge hat, muß Meirowsky noch die Hilfshypothese heranziehen, daß der Transport solcher Substanzen aus der Haut in den allgemeinen Kreislauf (durch den „rückfließenden Lymphstrom") langsam von statten gehe, was freilich den bekannten Tatsachen der Hautphysiologie und Pathologie widerspricht.

Der ganze Erklärungsversuch hat etwas überaus gekünsteltes an sich. Die Voraussetzungen, welche Meirowsky macht: Die Herkunft der Propigmente aus der Haut selbst, ihre chemische Natur (Eiweißspaltprodukte, Tyrosin), der hemmende Einfluß der Nebennierenfunktion auf die Pigmentbildung, die Stauung der Tyrosins bei Morbus Addisoni, die Existenz von Tyrosin angreifenden Oxydasen in der Haut — beruhen sämtlich auf nicht bewiesenen Annahmen.

Die Hypothese, daß es das Tyrosin sei, das in der Haut in Pigment umgewandelt werde. widerspricht sogar eigenen, früher publizierten Versuchen desselben Autors, in welchen behauptet wird, daß Extrakte von Haut (Präputium des Menschen, dunkle Kaninchenhaut) wohl Adrenalin, nicht aber Tyrosin zu oxydieren vermögen, daß also die Haut ein Ferment enthalte, welches nur Adrenalin, nicht aber (im Gegensatz zu Durham) Tyrosin angreife. Ich halte allerdings auch diese Versuche nicht für richtig. Das pigmentbildende Ferment der Haut läßt sich gar nicht so ohne weiteres in einen Extrakt verarbeiten und keinenfalls läßt sich darin ein Adrenalin oxydierendes Ferment nachweisen, wenn die Versuche mit allen Kautelen angestellt werden (siehe darüber weiter unten).

Die wichtige tatsächliche Feststellung, auf der Meirowsky seine ganze Lehre aufgebaut hat, die Dunkelfärbung der Addisonhaut in der Wärme, ist dann von Königstein bestätigt und auch auf die Haut von Hun-

den, welchen die Nebennieren experimentell exstirpiert worden waren, ausgedehnt worden. Königstein lehnt aber mit Recht die fermentative Natur dieses Vorganges ab, da er zeigen konnte, daß gekochte Haut, sogar noch besser als ungekochte, die Reaktion gibt.

Dieselben Versuche hat dann Bittorf in einer ausführlichen Studie über die Pigmentbildung bei Addison aufgenommen und erweitert. Er brachte Hautstückchen von Addisonleichen in Adrenalin- und Tyrosinlösungen und konstatierte, daß sich die Haut in diesen Flüssigkeiten, besonders aber in Adrenalin, in der Wärme (37°) viel rascher und intensiver dunkel färbte, als in physiologischer Kochsalzlösung oder als normale Haut in denselben Reagentien. Er schließt daraus, „daß die gesteigerte Neigung der Haut des Addisonkranken zur Pigmentbildung die Folge eines vermehrten Gehaltes der Epithelzellen an einer Oxydase (Tyrosinase) sei, die aus einem, dem Adrenalin vermutlich nahestehenden aromatischen Körper ein Melanin bildet. Diese Beobachtung und die daraus gezogene Schlußfolgerung sind dann ganz neuerdings von Fischer und Leschcziner, die zum ersten Mal dafür die einem lebenden Addisonkranken durch Biopsie gewonnenen Hautstückchen verwandten, bestätigt worden.

Die ganze Frage der Bronzefärbung der Haut bei Morbus Addisoni ist nun von mir und Löffler einer erneuten Prüfung an Hand der von mir aufgestellten Pigmentlehre unterzogen worden. Das Ergebnis war die Verwerfung aller bisher aufgestellten und hier referierten Hypothesen und Erklärungsversuche. Ich verweise diesbezüglich auf die ausführliche Arbeit und resümiere hier nur die hauptsächlichsten Resultate, die folgendes besagen:

Weder in der normalen noch in der Addisonhaut existiert überhaupt ein Tyrosin oder Adrenalin exydierendes Ferment. Das wahre pigmentbildende Ferment, die Dopaoxydase, ist in der Haut des Addisonkranken gar nicht übermäßig vermehrt und kann daher auch nicht die Ursache der Hyperpigmentierung sein. Die braune Färbung der Haut, welche nach dem Wegfall der

Nebennierenfunktion eintritt, ist vielmehr zurückzuführen auf eine Vermehrung der aus dem Kreislauf in die Haut strömenden Pigmentvorstufen, also auf ein gesteigertes Angebot an pigmentfähigem Material. Dieses „Propigment" ist wahrscheinlich eine dem Dioxyphenylalanin nahestehende Substanz und zugleich auch das Ausgangsmaterial für die Bildung des Adrenalin in der Nebenniere. Beim Wegfall der Nebennierenfunktion und damit der Adrenalinproduktion tritt es daher in größerer Menge im Säftestrom auf und gelangt so in die Haut.

Wenn wir das Resultat der hauptsächlichsten bisher über die fermentative Pigmentbildung in der Haut vorliegenden Untersuchungen — zunächst ohne Rücksicht auf meine eigenen Befunde — auf Grund der hier gegebenen kritischen Übersicht auf seinen Wert für die Lehre der Pigmentbildung prüfen und zusammenfassen, so ist das Ergebnis ein außerordentlich bescheidenes.

Mit großer Wahrscheinlichkeit sind tierische Oxydasen, welche Melanin bilden, bisher überhaupt nur bei den niederen Tieren, und meist nicht in der Haut, gefunden worden. Ihr Substrat ist das Tyrosin; sie sind daher als Tyrosinasen zu bezeichnen.

Bei höheren Tieren kommt vielleicht ein ähnliches Ferment, welches aber keine Tyrosinase sein kann, da es Adrenalin oxydiert, in gewissen pathologischen, vielleicht nur in mit den Nebennieren genetisch in Zusammenhang stehenden Bildungen (Melanome des Menschen und der Schimmelpferde — Neuberg, Jäger) vor. Auch diese Angaben bedürfen noch der Nachprüfung. Es muß vor allem die Anwesenheit der Phenolase, welche in allen Leukozyten — in vielen Drüsengranulis sowie in den Gehirnzellen vorhanden ist und welche nach den Angaben von Kreibich, welche ich bestätigen kann, u. a. auch Adrenalin zu einem dunkelbraunen Produkt zu oxydieren vermag, ausgeschlossen werden, was bis jetzt nicht geschehen ist. Aber selbst wenn dieses Vorkommnis sich bestätigt, so ist es keineswegs statthaft, dasselbe auf den normalen

oder pathologischen Modus der Pigmentbildung in Haut, Haaren oder Augen zu übertragen.

In der Haut, den Haaren und den Augen der höheren Tiere, also in den Bildungsstätten des Pigmentes, die uns vor allem interessieren, ist ein oxydatives Ferment, heiße man es nun einfach Oxydase oder Tyrosinase oder sonstwie, bis jetzt überhaupt nicht nachgewiesen worden, noch viel weniger Beziehungen eines solchen Fermentes zur Pigmentbildung. Und ebensowenig wissen wir irgend etwas sicheres über die Herkunft und den chemischen Bau des Materials resp. der Vorstufen, aus welchen in diesen Organen das natürliche Melanin gebildet wird oder über die Zusammensetzung des fertigen Pigmentmoleküls.

Angesichts dieser tatsächlichen Feststellung berührt es eigentümlich, wenn immer wieder in neueren Pigmentarbeiten von Oxydasen, welche das Pigment erzeugen sollen, von Eiweißspaltprodukten, Tyrosin, Tryptophan, Adrenalin und anderen Stoffen als Muttersubstanz des Pigments gesprochen und dadurch der Anschein geweckt wird, als ob dieser Teil der Pigmentlehre bereits ausgebaut sei.

Ich zitiere hiefür ein paar Beispiele, die mir gerade zur Hand liegen.

So erklärt Aiken Ross Gortner (zit. nach Fasal) die Entstehung von Melanin durch die Einwirkung von Oxydase auf oxydables Chromogen und nimmt an, daß das dominierende Weiß ein Antienzym enthalte, das die Einwirkung der Tyrosinase auf Chromogen (Tyrosin) verhindert.

Unna erklärt „Tyrosin und Tryptophan als die hauptsächlichsten Melaninbildner". Zum Zustandekommen des Pigmentes bedarf es eines „Proteids der Lipokromvorstufe (diese Annahme stützt sich auf Untersuchungen von Dyson, wonach bei aktiver Pigmentierung lipoide Körnchen im Kern gebildet werden, in das Protoplasma und schließlich in die interzellulären Spalten austreten) der Tyrosinase und des Eisenaktivators, der Kernsubstanz". „Die Melanin-

bildung im Epithel ist als eine fermentative Oxydation bestimmter, schutzlos gewordener Eiweißkörper charakterisiert."

In einer Arbeit über Arsenmelanose aus dem Jahr 1915 (Gans) heißt es: „Durch die grundlegenden Untersuchungen Meirowskys wissen wir, daß zur Entstehung von Melanin — neben dem Nukleolin — die Gegenwart zweier Fermente, eines eiweißspaltenden und eines Oxydationsfermentes notwendig ist; oder umgekehrt: zur Entstehung von Pigment ist das Auftreten von Eiweißzerfallsprodukten in der Haut notwendig, die dann durch Fermente in Melanin umgewandelt werden" und ferner: „Durch eine chronische Arsenzufuhr kommt es innerhalb des Organismus zu einem gesteigerten Eiweißabbau und zwar neben anderen Organen vornehmlich in der Haut. Durch ein normalerweise in jeder Haut vorhandenes eiweißspaltendes (sic!) Ferment — die Tyrosinase — einerseits und ein zweites, an die Kerne der Basalzellen der Stachelschicht und die Mastzellen gebundenes Oxydationsferment — die Oxydase und Peroxydase — anderseits, werden diese Eiweißzerfallsprodukte in Melanin umgewandelt." Oppenheimer (Die Fermente, II, p. 825): „Die Tyrosinase gehört also zu den wenigen Oxydasen, bei denen man, abgesehen von der oben erwähnten noch hypothetischen Rolle beim Abbau der Aminosäuren, mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine physiologische Funktion schließen kann, nämlich den Zusammenhang mit der Entstehung der Pigmente auch im Stoffwechsel der höheren Tiere, speziell der Melanine."

Während diese negativen historisch-kritischen Auseinandersetzungen über die chemische Seite des Pigmentproblems trotz oder vielmehr wegen ihres negativen Ergebnisses einen großen Raum beanspruchen, läßt sich der positive Teil in wenigen Sätzen erledigen.

Nachdem man lange Zeit und mit den verschiedensten Mitteln das melaninerzeugende Ferment vergeblich gesucht hat, kann nun mit voller Sicherheit behauptet werden, daß wir in der Dopaoxydase das wahre pigmentbildende Ferment der Haut und der

Haare gefunden und dargestellt haben. Auf die Begründung dieses Satzes brauche ich hier nicht mehr einzugehen, da das im ersten Abschnitt dieser Arbeit bereits ausführlich geschehen ist.

Mit dieser Tatsache fallen natürlich alle früheren Angaben und Scheinbeweise über pigmentbildende Oxydasen, Tyrosinasen etc. in der Oberhaut und den Haaren des Menschen und der Säuger dahin; denn da sich die Dopaoxydase ausschließlich durch die von mir gefundene Reaktion mit Dioxyphenylalanin demonstrieren läßt, nicht aber mit irgend einer anderen bekannten aromatischen Substanz wie z. B. Tyrosin, Adrenalin, so können die zahlreichen mehr oder minder eingehend belegten Behauptungen über das Vorhandensein und den Nachweis von Pigmentfermenten, die oben angeführt worden sind, als in der Luft schwebende Hypothesen gelten, denen das Fundament exakter Begründung fehlt. Ihre Widerlegung wäre somit durch diese einfache Konstatierung möglich gewesen, ohne Anwendung eines größeren kritischen Apparates. Es war mir aber darum zu tun, die Widersprüche und Defekte der früheren Annahmen an Hand der früher schon in der Literatur niedergelegten Daten zu demonstrieren.

Speziell möchte ich noch betonen, daß weder Tyrosin noch Adrenalin, noch Tryptophan als Substrat oder Vorstufen des Hautpigmentes mehr in Betracht kommen, da alle drei, wie meine Untersuchungen über die chemische Spezifität der Dopaoxydase beweisen, von diesem Ferment überhaupt nicht angegriffen werden.

Hier möchte ich noch eine kurze Bemerkung einschalten über Versuche, die Dopaoxydase aus der Haut zu extrahieren und in Lösung zu bringen.

Wie sich aus der Beschreibung der Methodik in der Einleitung (sowie bei Bloch-Ryhiner) ergibt, sind alle Resultate, über welche hier berichtet wurde, an Hautgefrierschnitten gewonnen worden. Wir haben somit die Wirkung des Fermentes an seinem natürlichen Sitz, innerhalb der Zelle, beobachtet. In Analogie zu den Erfahrungen, welche beim Studium anderer intrazellulärer Fermente

gemacht worden sind, lag es nahe, zu versuchen, ob sich durch intensive Verreibung fermenthaltiger Haut und nachfolgende Behandlung mit destilliertem Wasser oder Kochsalzlösung das Ferment in Lösung überführen lasse. Trotz sorgfältiger und vielfach variierter Versuche ist es uns bis jetzt nicht einwandfrei gelungen, in dem durch Filtration oder Zentrifugieren von korpuskulären Elementen freigemachten Hautzellpreßsaft die Anwesenheit der Dopaoxydase zu demonstrieren; der Nachweis konnte mit Sicherheit bisher nur an dem Zellbrei selbst (dieser wird durch Verreiben der mit dem Gefriermikrotom geschnittenen Haut mit Kieselgur unter Wasserzusatz erhalten) geführt werden (vgl. Ducrey). Die Versuche, das Dopaferment zu lösen, müssen natürlich mit modifizierter Technik fortgesetzt werden. Die Schwierigkeiten liegen sowohl in der überaus geringen Menge des jeweils zur Verfügung stehenden Fermentes als auch in der festen Bindung desselben innerhalb der Zellen, außerdem in der schweren Verreibbarkeit der Haut.

Wenn somit das Problem des Wesens, des Sitzes und der Bedeutung des pigmentbildenden Fermentes in der Haut in seinen wesentlichen Grundzügen als gelöst gelten darf, so kann nicht das Gleiche gesagt werden von der Frage nach der Konstitution und Herkunft des durch die Dopaoxydase zu Pigment verarbeiteten Materials sowie des fertigen Pigmentes selbst. Doch glaube ich auch hier sowohl nach der negativen wie nach der positiven Seite hin Fortschritte erzielt und den Weg, den die weitere Forschung gehen muß, gezeigt zu haben.

Daß Tyrosin, Tryptophan, Adrenalin oder irgendwelche andere definierte Körper, welche bisher als Propigment oder Melanin-Muttersubstanz in Anspruch genommen wurden, auszuschließen sind, ist schon hervorgehoben worden; es ergibt sich das zwingend daraus, daß alle diese Stoffe vom pigmentbildenden Ferment überhaupt nicht angegriffen werden.

Haben wir irgendwelche Anhaltspunkte dafür, daß und welche andere Substanzen sich in dieser Hinsicht besser

eignen? Ich glaube ja und stelle den Satz auf, daß mit großer Wahrscheinlichkeit das Dioxyphenylalanin selbst oder doch ein ihm sehr nahe stehender, verwandter Körper (möglicherweise auch eine peptidartige Verbindung) als die Muttersubstanz des Pigmentes anzusehen ist.

Die Gründe, die mich zu dieser Stellungnahme veranlassen, sind folgende:

1. So weit meine bisherigen Untersuchungen über den Wirkungsbereich der Dopaoxydase ergeben haben, ist dieses Ferment ein absolut spezifisches. Von allen darauf hin geprüften aromatischen Substanzen wird einzig und allein das 3.4-Dioxyphenylalanin durch dieses Ferment angegriffen (oxydiert). Die geringsten Änderungen im Molekül des Dioxyphenylalanins haben zur Folge, daß daß umgewandelte Produkt dem Ferment keinen Angriffspunkt mehr darbietet.

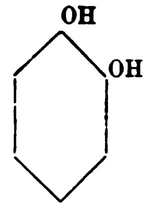
Der Schluß, daß auch innerhalb des lebenden Organismus das Dioxyphenylalanin oder ein ihm nahestehender Komplex das Substrat der Dopaoxydase und damit also die unmittelbare Vorstufe des Pigments bilde, ist zwar nicht zwingend — denn es existieren möglicherweise noch andere von mir nicht untersuchte Verbindungen, welche ebenfalls durch das Ferment oxydiert werden können — aber doch sehr einleuchtend und naheliegend.

2. Wie ich mit Löffler nachweisen konnte, rührt die Hyperpigmentation der Haut bei der Addisonschen Krankheit von einer Überschwemmung der Haut mit der normalen Pigmentmuttersubstanz her. Es ist wahrscheinlich, daß diese Vermehrung, die nur die Folge des Ausfalls der Nebennierenfunktion sein kann, dadurch verursacht wird, daß wegen der Nebennierenzerstörung wenig oder kein Adrenalin mehr erzeugt wird. Das würde zur Voraussetzung haben, daß die Muttersubstänz des Adrenalins und des Hautpigmentes ganz oder nahezu dieselben sind. Bleibt die Bildung des Adrenalins aus, so häufen sich seine Muttersubstanzen im Kreislauf an, überschwemmen die Haut und werden dort von der Dopaoxydase in Pigment umgewandelt. Die Haut übernimmt also damit gewisser-



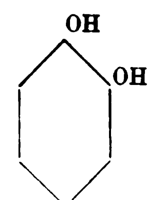
maßen eine regulatorische Funktion. Pigment und Adrenalin sind End- resp. Zwischenprodukte aus demselben Ausgangsmaterial, Etappen im Kreislauf des Brenzkatechinstoffwechsels.

Nun ist bekanntermaßen auch das Adrenalin



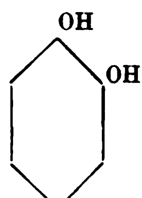
$CHOH - CH_2 . NH . CH_3$

ein Brenzkatechinderivat, dessen Entstehung aus 3.4-Dioxyphenylalanin



$CH_2 - CH . NH_2 - COOH$

über die hypothetische Stufe der Dioxyphenyl-α-methylamino-β-oxypropionsäure,



$CHOH - CH . NH . CH_3 - COOH$

worauf als erster Guggenheim hinweist, sehr wohl denkbar ist.

3. Schließlich möchte ich noch an die bereits ausführlich besprochene Eigenschaft sowohl des fertigen Pigmentes als auch seiner Vorstufe und Abbauprodukte erinnern, gewisse Metallsalze, vor allem Silbernitrat, schon in der Kälte zu reduzieren, worauf ja die Darstellung des Pigmentes und der Melanoblasten nach Bizzozzero sowie Schreiber und Schneider basiert. Nun ist es eine

längst bekannte Tatsache, daß von allen Phenolen gerade dem Brenzkatechin und seinen Derivaten ganz vorzugsweise diese Fähigkeit (infolge der beiden in Ortho-Stellung befindlichen OH-Gruppen) zukommt. Es stellt dies sogar eine charakteristische Reaktion dieser Körperklasse dar.

Ich brauche wohl nicht besonders zu betonen, daß die dargelegten Momente zwar zu Gunsten des Dioxyphenylalanins als Vorstufe des Hautmelanins sprechen, daß diese Theorie aber damit keineswegs etwa als strikt bewiesen angesehen werden kann. Einstweilen scheint sie mir jedoch die weitaus am besten begründete, aus den Tatsachen mit logischer Konsequenz zu folgernde Arbeitshypothese zu sein. Weitere Forschungen über die chemische Natur des Pigmentes — sie bilden das dringendste und nächstliegende Erfordernis auf diesem Gebiete — müssen hier einsetzen. Die Wege, die da zum Ziele führen, können verschiedene sein: Herstellung und Studium künstlicher Melanine aus Dioxyphenylalanin und Vergleichung derselben mit dem natürlichen Pigment; experimentelle Nebennierenausschaltung um eine Vermehrung der Vorstufen und damit die Möglichkeit ihrer Reindarstellung und Identifikation zu erhalten u. a.

Den endgültigen Abschluß wird die Pigmentlehre erst durch die genaue Konstitutionsvermittlung der Pigmentvorstufen als Brenzkatechinderivate und ihres Oxydations- und Kondensationsproduktes, des fertigen Melanins, erreicht haben.

So viel kann aber jetzt schon, namentlich auf Grund der Verhältnisse beim Morbus Addisoni gesagt werden, daß die Pigmentmuttersubstanzen aus dem Kreislauf (nicht etwa, wie vielfach behauptet wird, aus den Kernen der Epithelzellen) in das Protoplasma der pigmentbildenden Zellen gelangen, um dort durch die Dopaoxydase zu Pigment verarbeitet zu werden. Woher sie ursprünglich stammen, ob aus einem (bis jetzt noch hypothetischen) Brenzkatechinkomplex des Eiweißmoleküls (Guggenheim) oder ob sie durch Umwandlung eines anderen aromatischen Körpers entstehen (in Analogie zur Überführung des Tyro-



sins in die Homogentisinsäure durch den normalen Stoffwechsel), ist einstweilen eine ungelöste Frage.

Über die Rolle der Lipoide und des Kernes bei der Pigmentbildung.

Neben den in der vorliegenden Arbeit behandelten Hauptproblemen der Pigmentlehre geht in der Literatur eine Anzahl von Spezialfragen einher, teils morphologisch-genetischer, teils mehr chemischer Natur, die, wie die Strömung es gerade mit sich bringt, bald mehr bald weniger im Vordergrund des Interesses stehen. Der Vollständigkeit halber möchte ich die beiden wichtigsten Punkte hier noch kurz streifen, obschon ich über eigene eingehende Versuche auf diesem Gebiete nicht verfüge.

Der erste betrifft die Rolle, welche den **Lipoiden** bei der Pigmentbildung zukommen soll. Der Gegenstand, über den Unna in seiner Biochemie der Haut eine ziemlich vollständige Übersicht gibt, ist zuerst von Königstein angeschnitten, dann von Dyson und besonders von Kreibich auf breiterer Basis behandelt und von letzterem systematisch für die ganze Pigmentlehre ausgearbeitet worden.

Das Wesentliche dieser Untersuchungen bilden die Angaben, wonach bei den verschiedensten Pigmentierungsprozessen nur im Protoplasma (Kreibich) oder auch in den Kernen (Dyson) der pigmentbildenden Epithelzellen (Melanoblasten) lipoide Elemente gehäuft auftreten und daß sich an diesen Gebilden die sukzessive Umwandlung in braune Pigmentkörnchen beobachten lassen soll. Diese Elemente sind nach Kreibich kristallinisch und sudanophil, nach Dyson stellen sie bei Anwendung der Lorrain-Smithschen Methode blau gefärbte Körnchen dar. Kreibich hält das Auftreten dieser lipoiden „Vorstufen“ für eine absolut notwendige Bedingung der Pigmentwerdung und prägt dies sehr scharf in die Formel: „Das Melanin geht aus Lipoid hervor, die Epidermispigmentation ist eine Lipoidfunktion des Epithels.“

Auf eine eingehende Diskussion dieser Befunde und Schlußfolgerungen möchte ich hier, mangels eigener Nachprüfungen in genügender Zahl, verzichten und nur so viel bemerken:

Selbst wenn man annimmt, daß das Auftreten sudanophiler Gebilde innerhalb der Melanoblasten eine regelmäßige Begleiterscheinung jeder erhöhten Pigmentbildung ist (ich konnte mich in einigen, nach der Kreibichschen Methode untersuchten Fällen davon allerdings nicht überzeugen), so ist damit noch keineswegs bewiesen, daß das Pigment aus einer lipoiden Vorstufe hervorgeht. Es wäre immer noch sehr gut möglich, daß sich das gebildete Pigment auf die zufällig vorhandenen Lipoidkristalle resp. -Körnchen, deren Auftreten (z. B. bei Arsenmelanose!) gar nicht mit dem Pigmentbildungsprozeß als solchem zusammenzuhängen braucht, niederschlägt. Jedenfalls ist es auch hier nicht unbedenklich, aus den topographischen Beziehungen, die ja allein Gegenstand der Beobachtung sind, kausale und chemische Schlüsse zu ziehen. Woher das Lipoid stammt, wie man sich chemisch den Übergang eines Fettkörpers in ein so ausgesprochenes Farbprodukt, wie wir es im Hautmelanin vor uns haben, vorzustellen haben (die eigentlichen Lipochrome bilden Farbwerte ganz anderer Art), was aus dem Fettrest beim Übergang in das Pigment wird, da doch dem Pigment jede physikalische oder chemische Fetteigenschaft abgeht, das alles ist höchst rätselhaft und läßt Bedenken über die Richtigkeit der Lipoidlehre aufkommen. Merkwürdig ist ferner, daß Dyson Lipoidkörner reichlich im Kern findet, Kreibich sie dort ganz vermißt, was nicht einfach durch die Verschiedenheit der Methode erklärt werden kann.

Schließlich läßt sich diese ganze Anschauung mit der, wie ich glaube, einwandfreien Dopatheorie des Pigmentes kaum vereinen. Von den beiden Komponenten nämlich, die nach dieser Theorie zur Pigmentbildung notwendig sind, der Dopaoxydase einerseits, der Pigmentvorstufe anderseits, fügt sich keine in den Begriff eines Lipoids. Das Ferment kann nicht lipoider Natur sein, weil es durch die Behand-



lung der Hautschnitte mit lipoidlösenden Flüssigkeiten (Alkohol, Äther, Chloroform etc.) nicht eleminiert wird, die Dopareaktion vielmehr nach dieser Prozedur ebenso gut von statten geht wie vorher die Vorstufe nicht, weil sie, als Brenzkatechinderivat, zweifellos ein aromatischer Körper, kein Lipoid ist.

Die Frage nach der Mitwirkung des **Kernes** an dem Pigmentierungsprozeß ist älteren Datums, aber ebenfalls erst durch neuere Arbeiten mehr in den Vordergrund gerückt worden.

Die Angaben älterer Autoren sind bei Hellmich und Meirowsky ausführlich zitiert, weshalb ich sie hier übergehe. Von neueren Forschern haben dem Gegenstand bekanntlich Meirowsky, Rössle und vor allem v. Szily (letzterer nur für das Augenpigment) ausführliche Studien gewidmet.

Auf eine eingehende Würdigung dieser Theorien, deren wichtigster Ausgangspunkt die R. Hertwigsche Beobachtung über den Austritt von Kernbestandteilen bei Aktinosphärium und deren Umwandlung in Pigment innerhalb des Protoplasmas bildet (Chromidienlehre), kann ich mich hier um so weniger einlassen, als ich selbst kaum neues, experimentelles oder histologisches Material (über einige auf der Klinik gemachte Beobachtungen wird an anderer Stelle Lutz berichten) beizusteuern habe. Immerhin mögen hier einige Bemerkungen, die sich mir bei dem Studium der betreffenden Literatur aufgedrängt haben, ihren Platz finden.

Es ist auffällig, daß die drei hauptsächlich in Betracht kommenden Studien von Meirowsky, Rössle und v. Szily nicht bei der sozusagen gewöhnlichen Pigmentierung, sondern an Material gemacht sind, in dem aktive Proliferationsvorgänge an sich, ganz abgesehen von der Pigmentbildung resp. -Vermehrung, eine große Rolle spielen (Rössle: Melanosarkom; Meirowsky: Lichtentzündung, die ebenfalls zu stark proliferativen Regenerationsvorgängen Anlaß gibt und v. Szily: embryonale Entwicklung des Auges). Das läßt immerhin meines Er-

achtens die Möglichkeit offen, daß die lebhaften Stoffwechselprozesse, die sich dabei im Kern abspielen, unabhängig von der Pigmentbildung, zur Ausstoßung von Kernbestandteilen in das Protoplasma führen können und daß die eliminierten Teile mit der eigentlichen Pigmentbildung nichts zu tun haben, sondern nur in physikalischem Sinne als Körper dienen, auf welche sich das gebildete Pigment niederschlägt, wie wir ja ähnliche Vorgänge bei jeder Niederschlagsbildung in vitro zur Genüge beobachten können. Die morphologische Betrachtungsweise, welche die wesentliche Stütze dieser Arbeiten bildet, kann natürlich, ebenso wenig wie in der analogen Lipoidfrage, die Entscheidung darüber bringen, ob es sich um solche rein äußerliche, mechanische Vorgänge, Niederschlagsbildung auf korpuskuläre Elemente oder um wirklich genetische Beziehungen, Entstehung des Pigmentes aus den Kernderivaten, handelt. Ich glaube, es sollten daher noch andere aktive Pigmentierungsprozesse, bei welchen die primäre Proliferation weniger ausgesprochen ist, auf die Kernbeteiligung hin untersucht werden — an Gelegenheit dazu fehlt es ja in der Dermatologie nicht.

Auch Albrecht hat schon anläßlich des Vortrages von Staffel (Über die Genese des Hautpigmentes) seine Bedenken geäußert und darauf aufmerksam gemacht, daß 1. der von Hertwig bei Aktinosphärium beobachtete Farbstoff kein eigentliches Pigment, sondern ein degenerativ entstandenes pigmentartiges Umwandlungsprodukt darstelle und daß 2. die Bilder, welche die Entstehung des Pigmentes aus Nukleolin beweisen sollen, ebenso gut durch ein bloßes Nebeneinandergehen zweier an sich verschiedenartiger Prozesse gedeutet werden können.

Ferner möchte ich auf einen Widerspruch in den Angaben der Autoren hinweisen. Rössle und Meirowsky sprechen stets von dem Austritt und der Umwandlung der Nukleolarsubstanz (pyroninophile Substanz Meirowskys) des Kernes und illustrieren das auch durch diesbezügliche Bilder, während v. Szily, der allerdings seine Studien an einem anderen Objekt, nämlich dem Auge



von Hühnerembryonen macht, stets von Chromatin spricht und auch seine Beobachtungen mit sehr schönen und interessanten Abbildungen belegt. Beide, so grundverschiedene, Kernbestandteile können doch wohl nicht zugleich die Quelle des Pigmentes darstellen.

Meirowsky gibt ferner an, daß auch in bindegewebigen und besonders in Mastzellen unter Austritt von pyroninophiler Kernsubstanz Pigmentbildung erfolgen könne; oben ist bewiesen worden, daß diese Zellen für die Bildung des Pigmentes überhaupt außer Betracht fallen.

Solche Bemerkungen ließen sich noch einige anführen. Sie genügen natürlich nicht, um die Lehre von der Mitwirkung des Kernes bei der Pigmentbildung, wie sie so besonders schön von Szily für das Auge entwickelt hat, zu erschüttern, zeigen aber doch wohl, daß wir auch hier von einem endgültigen Abschluß noch weit entfernt sind.

Daß die Pigmentmuttersubstanz aus dem Kern stammen könne, wie u. a. Meirowsky anzunehmen scheint, halte ich nicht für richtig; sie ist vielmehr, wie oben dargelegt, als ein intermediäres Stoffwechselprodukt aufzufassen, das aus dem Kreislauf in die Pigmentbildungsstätten transportiert wird. Wenn Kernbestandteile überhaupt bei der Pigmentbildung einen notwendigen Faktor vorstellen, so können sie nur als Ausgangsmaterial für das pigmentbildende Ferment (sei es als Proferment oder als Fermentträger) betrachtet werden.

Literatur.

Abderhalden und Guggenheim. Versuche über die Wirkung der Tyrosinase aus Russula delica. Zeitschrift für physiol. Chemie. 1908. LIV. 331. — Abel, G. und Davis, W. S. On the pigments of the negros skin and hair. Journ. of experim. Med. I. 361. — Achy, Chr. Die Herkunft des Pigments im Epithel. Med. Zentralbl. 1885. — Albrecht. Verhandlungen der deutschen path. Ges. (Diskussionsbemerkung.) 1907. XI. 136. — Battelli und Stern. Die Oxydationsfermente. Ergebnisse der Physiologie (Asher-Spiro). 1912. XII. 96. — Berdez und Nencki. Über die Farbstoffe melanotischer Sarkome. Arch. f. exper. Pharmak. u. Phath. 1886. XX. 346. — Bertrand. Sur la présence simultanée de la laccase et de la tyrosinase dans le suc de quelques champignons. C. R. de la Soc. de Biol. 1896. CXXIII. 463. — Derselbe. Sur une nouvelle oxydase, ou ferment soluble oxydant d'origine végétale. C. R. 1896. CXXII. 1215. — Derselbe. Sur les réactions colorées consécutives à l'action de la tyrosinase. C. R. 1904. CXXXVIII. 774. Vgl. ferner Lite-



raturverzeichnis bei Battelli-Stern. — Biedermann. Beiträge zur vergl. Physiologie der Verdauung. Pflügers Arch. 1898. LXXII. 105. — Bittorf. Zur Frage der Pigmentbildung bei der Addisonschen Krankheit. Arch. f. Pharm. u. Ther. 1914. LXXV. 148. — Bizzozzero. Colorazione nera col nitrato d'argento dei granuli delle cellule cromatofore e dell' epitelio della pelle. Giornale della R. Accademia Med Torino. LIX. 96. — Derselbe. Eine Methode zur Darstellung von Pigmenten etc. Münch. mediz. Woch. 1908. 2140. — Bloch, Br. und Ryhiner. Histochemische Studien in überlebendem Gewebe über fermentative Oxydation und Pigmentbildung. Zeitschrift f. d. ges. exp Medizin. 1917. — Bloch. Chemische Untersuchungen über das spezifische pigmentbildende Ferment der Haut (die Dopaoxydase). Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XCIII. 1917. — Bloch und Löffler. Untersuchungen über die Bronzefärbung der Haut bei Morbus Addisoni. D. Arch. f. klin. Med. Bd. CXXI. 1917. — Bloch. Zur Pathogenese der Vitiligo. A. f. D. u. S. Bd. CXXIV. 1917. — Blumenthal. Bemerkungen zu einer Farbenreaktion in Harnproben bei Magenkarzinom. Münch med. Woch. 1916. LXIII. 530. — Bourquelot. Les ferments oxydants dans les champignons. C. R. de la Soc. de Biol. 1896. 811. Vgl. ferner Battelli-Stern. — Carnot et Deflandre. Greffe et pigmentation. C. R. Soc. biol. 1896. XLVIII. 430. — Dieselben. Persistance de la pigmentation dans les greffes épidermiques. C. R. Soc. biol. 1896. XLVIII. 178. — Chodat. Vgl. Literaturverzeichnis bei Battelli-Stern. — Ducrey. Über den Nachweis des pigmentbildenden Oxydationsfermentes im Hautbrei und in Hautextrakten Inaugural-Diss. Basel 1917. — Durham. On the presence of Tyrosinases in the skins of some pigmented Vertebrates. Proc. of the royal Soc. 1904. LXXIV. 310. — Düring. Die Oxydasereaktion der Ganglienzellen des zentralen Nervensystems und ihre Bedeutung für die Pathologie. Frankf. Zeitschr. f. path. Anat. 1916. XVIII. 388. — Dyson. Au investigation on cutaneous pigmentation in normal and pathological conditions. Journ. of Path. and Bacteriology. XV. Ferner The British journ. of Dermat. 1911. — Ehrmann. Das melanotische Pigment. Biblioth. med. 1896. — Derselbe. Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie des Hautpigmentes. Vierteljahrschr. f. Derm. u. Syph. 1885/86. XII/XIII. 509. Derselbe. Zur Kenntnis von der Entwicklung und Wanderung des Pigmentes bei den Amphibien. Archiv f. Dermatol. u. Syph. 1892. XXIV. 195. — Derselbe. Pigmentanomalien. in Mračeks Handbuch der Hautkrankheiten. II. 750. — Eppinger. Über Melanurie. Bioch. Zeitschr. 1910. XXVIII. 181. — Fasal. Studien über Pigment. Biochem. Zeitschr. 1913. LV. 393. — Derselbe. Über eine neue Darstellungsmethode des Pigmentes etc. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1914. CXIX. 317. — Floresco. Arch. de méd. expérim. et d'anatomie path. 1902. XIV. 141. — Fischer und Leschcziner. Diffuse Pigmentierung der Haut nach Schußverletzung in der Nebennierengegend. Dermatol. Wochenschr. 1915. LXI. 115. — Fromherz und Hermanns. Über den Abbau der aromatischen Aminosäuren im Tierkörper. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1914. XCI. 194. — v. Fürth. Physiologische und chemische Untersuchungen über melanotische Pigmente. Zentralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. 1904. II. 618. — Derselbe und Jerusalem. Zur Kenntnis der melanotischen Pigmente und der fermentativen Melaninbildung. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1907. X. 131. — Derselbe und Schneider. Über tierische Tyrosinasen und ihre Beziehungen zur Pigmentbildung. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902. I. 229. — Gans. Zur Histologie der Arsenmelanose. Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. allgem. Pathol. 1915. LX. 22. — Gessard. Sur la formation du pigment mélanique dans les tumeurs du cheval. C. R. Acad. des sciences. 1903. CXXXVI. 1086. — Derselbe. Tyrosinase animale. C. R. Soc. de Biol. 1902. LIV. 1304. —



Derselbe. Sur le pigment des capsules surrhénales. C. R. Acad. d. Sc. 1904. CXXXIII. 586. — Derselbe. Sur la tyrosinase. C. R. Acad. d. Sc. 1900. CXXX. 1327. — Derselbe. Sur la tyrosinase de la Mouche dorée. C. R. Ac. d. Sc. 1906. CXXXIX. 644. — Aiken Ross Gortner. Journ. of Biolog. Chem. 1911. X. 89. — v. Gierke. Die oxydierenden Zellfermente. Münch. med. Woch. 1911. 2315. — Grund. Experimentelle Beiträge zur Genese des Epidermispigmentes. Zieglers Beitr. z. path. Anatomie. Suppl. VII. 1905. 294. — Guggenheim. Proteinogene Amine. Therap. Monatsh. 1913. 508. — Derselbe. Dioxyphenylalanin, eine neue Aminosäure aus Vicia faba. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1913. LXXXVIII. 276. — Hellmich. Experimenteller Beitrag zur Genese des Epidermispigmentes. Monatsh. f. prakt. Derm. 1907. XLV. 134. — Jacobi. Über die Entstehung des Hautpigmentes, besonders die Rolle der Mastzellen bei der Pigmentbildung. Inaug.-Diss. Königsberg 1912. — Jadassohn. Pityriasis rubra und ihre Beziehung zur Tuberkulose. Arch. f. Derm. u. Syph. 1892. — Jaeger. Die Melanosarkomatose der Schimmelpferde. Virchows Archiv. 1909. CXCVIII. 1. — Derselbe. Die Entstehung des Melaninfarbstoffs. Ibid. p. 62. — Jarisch. Über die Anatomie und Entwicklung des Oberhautpigmentes beim Frosch. Arch. f. Derm. u. Syph. 1891. XXIII. 559. — Derselbe. Über die Bildung des Pigmentes in den Oberhautzellen. Archiv f. Dermat. u. Syph. 1892. XXIV. 223. — Jones. American Journ. of Physiol. 1900. II. 380. — Karg. Studien über transplantierte Haut. Arch. f. Anat. u. Phys. Anatom. Abt. 1888. — Katsunuma. Zur Frage der Naphtholblauoxydasereaktion des Nervensystems. Zieglers Beitr. z. path. Anat. 1915. LX. — Kölliker. Woher stammt das Pigment in den Oberhautgebilden? Anatom. Anzeiger. 1887. — Derselbe. Über die Entstehung des Pigmentes in den Oberhautgebilden. Sitzungsber. d. Würzburger phys.-med. Sektion. 1887. — Königstein. Über postmortale Pigmentbildung. Münch. mediz. Woch. 1909. 2305. — Derselbe. Über die Beziehungen gesteigerter Pigmentbildung zu den Nebennieren. Wiener klin. Wochenschr. 1910. 616. — Kreibich. Über das melanotische Pigment der Epidermis. Arch. f. Derm. u. Syph. 1914. CXVIII. 837. — Derselbe. Über die Entstehung des melanotischen Hautpigmentes. Wiener klin. Woch. 1911. 117. — Derselbe. Über die Natur der Naevuszellen. Ibid. p. 283. — Derselbe. Leukozytendarstellung im Gewebe durch Adrenalin. Ibid. 1910. 701. — Langerhans. Über die Nerven der menschlichen Haut. Virchows Archiv. 1868. XLIV. 325. — Ledermann. Über den Fettgehalt der normalen Haut. Verhandlungen der deutschen dermat. Ges. 1891. III. 180. — Leschcziner. Zur Frage des traumatischen Morbus Addisoni Virchows Arch. 1916. CCXXI. 67. — Loeb, L. Über Transplantation von weißer Haut auf einen Defekt in schwarzer Haut und umgekehrt am Ohr des Meerschweinchens. Arch. f. Entw.-Mech. 1896. VI. — Derselbe. Über Bildung des Pigments in der regenerierenden Haut. Ibid. 1911. XXXII. 87. — Loele. Oxydierende und reduzierende Zellsubstanzen. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse. 1913. XVI. 766. — Lutz, W. Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirkung der Strahlen auf die Haut. A. f. D. u. S. Bd. CXXIV. 1917. — Meirowsky. Über den Ursprung des menschlichen Pigmentes der Haut und des Auges. Leipzig. 1908. W. Klinkhardt. — Derselbe. Über den Zusammenhang zwischen Hautorgan und Nebennieren. Münch. mediz. Woch. 1911. LVIII. 1005. — Derselbe. Zur Kenntnis der Fermente der Haut. Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1909. XX. 301. — Derselbe. Über Pigmentbildung in vom Körper losgelöster Haut. Frankfurter Zeitschr. f. path. Anat. 1909. II. 438. — Nencki und Sieber. Weitere Beiträge zur Kenntnis der tierischen Melanine. Archiv f. exp. Pharm. u. Pathol. 1887. XXIV. 17. — Neuberg. Enzymatische Umwandlung von Adrenalin. Biochemische Zeitschr. 1908. VIII. 383. —

Derselbe. Zur chemischen Kenntnis der Melanome. Virchows Arch. 1908. CXCII. 514. — Philippson. Über Hautpigment. Fortschr. d. Med. 1890. — Piettre. Sur les pigments mélaniques de l'origine animale. C. R. de l'Acad. des sc. 1911. CLIII. 782. — Post. Über normale und pathologische Pigmentierung der Oberhautgebilde. Virchows Archiv. 1894. CXXXV. 479. — Rabl. Anatomie der Haut. In Mračeks Handb. d. Hautkrankheiten. — Riehl. Zur Kenntnis des Pigments im menschlichen Haar. Vierteljahrsschr. f. Dermatol u. Syph. 1884. XI. — Röhmann und Spitzer. Über Oxydationswirkungen tierischer Gewebe. Chem. Ber. 1895. XXVIII. 587. — Rössle. Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom. Zeitschr. f. Krebsforschung. 1904. II. 291. — Samuely. Über die aus Eiweiß hervorgehenden Melanine. Hofmeisters Beiträge 1902. II. 355. — Derselbe. Tierische Pigmente und Farbstoffe. In Handbuch d. biochem. Arbeitsmethoden. II. Bd. 717. — Schönbein. Vgl. Literaturverz. bei Battelli-Stern. — Schmorl. Über Pigmentverschleppung aus der Haut. Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. path. Anat. 1893. — Schreiber und Schneider. Eine Methode zur Darstellung von Pigmenten und ihrer farblosen Vorstufen. Münch. med. Woch. 1908. 1918. — Schultze, W. H. Die Oxydasereaktion an Gewebsschnitten und ihre Bedeutung für die Pathologie. Zieglers Beitr. f. path. Anat. 1909. 127. — Derselbe. Die Sauerstofforte der Zelle. Verhandl. d. deutschen pathol. Ges. 1913. XVI. 161. — Derselbe. Zur Differentialdiagnose der Leukämien. Münch. med. Woch. 1909. 167. — Derselbe. Weitere Mitteilungen über Oxydasereaktionen an Gewebsschnitten. Münchener med. Woch. 1910. 2171. — Derselbe. Über die Oxydasereaktion der Tränen- und Speicheldrüsen. Zentralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. 1909. XX. 501. — Schwalbe. Über die Hautfarbe des Menschen und der Säugetiere. Deutsche mediz. Woch. 1892. 212. — Spiegler. Über das Haarpigment. Hofmeisters Beiträge z. chem. Phys. 1904. IV. 40. — Derselbe. Über das Haarpigment, nebst Versuchen über das Chorioidealpigment. Ibid. 1907. X. 253. — Staffel. Die Genese des Hautpigments. Verhandl. d. deutschen path. Ges. 1907. XI. 136. — Stein. Über experimentell erzeugtes Pigment in Vitiligo. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1909. XCVII. 163. — v. Szily. Über die Entstehung des melanotischen Pigments im Auge der Wirbeltierembryonen und in Chorioidealsarkomen. Archiv f. mikroskop. Anat. 1911. LXXVII. 87. — Tanaka. Beitrag zur Kenntnis der menschlichen Hautpigmentierung. Wiener klin. Wochensch. 1911. XXIV. 479. — Torraca. La rigenerazione delle cellule pigmentate cutanee. Arch. f. Entwicklungsmechanik. 1914. XL. 131. — Unna. Biochemie der Haut. Jena 1913. G. Fischer. — Weindl. Pigmententstehung auf Grund vorgebildeter Tyrosinasen. Archiv f. Entwicklungsmech. 1907. XXIII. 632. — Wieting und Hamdi. Über die physiologische und pathologische Melaninpigmentierung und den epithelialen Ursprung der Melanoblasten. Zieglers Beitr. z. path. Anatomie. 1907. XLII. 123. — Winkler. Studien über Pigmentbildung. Arch. f. Entwicklungsmechan. 1910. XXIX. 616. — Derselbe. Der Nachweis von Oxydase in den Leukozyten. Folia Haematologica. 1907. IV. 323. — Wolff. Zur Kenntnis des melanotischen Pigmentes. Hofmeisters Beitr. zur chem. Phys. 1904. V. 476. — Yoshida. Chemistry of lacquer (urushi). Journ. of the Pharm. Soc. 1883. XLIII 472. — v. Zumbusch. Beitr. z. Kenntnis des Sarkommelanins vom Menschen. Ztschr. f. phys. Ch. 1902. XXXVI. 511.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VI—X.

Fig. 1. Haut mit beginnender Hyperpigmentation Psoriatiker). Intensive Dopareaktion fast der ganzen Epidermis. Zerstreute Dendritenzellen (Melanoblasten) mit schwarzen Granulis. Pigmentzellen



der Kutis zeigen keine Reaktion. 24 Stunden in $1^0/_{00}$ Lösung von opt. akt. Dopa $^1/_{12}$ Imm. Oc. 2.

Fig. 2. Haut von demselben Patienten wie Fig. 1. 24 Stunden in $1^0/_{00}$ opt. akt. Dopa bei 37° Nachfärbung nach Unna-Pappenheim Vergr. Immers. $^1/_{12}$, Oc. 2, Es ist ein Follikel mitgetroffen. Sehr starke Dopareaktion in der Basal- und teilweise auch noch in der Stachelzellschicht. Diffuse Färbung und braunschwarze Granulation (Dopamelanin) im Protoplasma. Kerne frei! Im Follikelepithel und in der Haarscheide sämtliche reagierenden Zellen von typischer Melanoblastenform mit sehr schön ausgebildeten Ausläufern. Im Infiltrat Leukozyten mit positiver Phenolasereaktion (kompakt und granulär).

Fig. 3. Normale Haut. Positive Reaktion in der Basalschicht, teilweise sehr stark, teilweise etwas schwächer. In den höheren Schichten leichte Reaktion, allmählich abnehmend. 24 Stunden opt. akt. Dopa bei Zimmertemperatur. Vergr. Obj. D. D. Oc. 2.

Fig. 4. Normale Haut. Schrägschnitt durch Retezapfen. Dendritenzellen (Melanoblasten) mit reich verzweigten geweihartigen Ausläufern. Die Reaktionsgranula finden sich nur im Protoplasma und in den Ausläufern. 24 Stunden opt. akt. Dopa bei 37°. Vergr. Imm. $^1/_{12}$ Oc. 2, Tub. 19·3.

Fig. 5. Lupus erythematodes-Herd mit sehr starker Hyperpigmentation nach Thorium-X (Doramad) - Applikation. Dendritenzellen, deren Ausläufer die übrigen, schwächer reagierenden Epithelien umspinnen und miteinander anastomosieren (Flachschnitt). Opt. akt. Dopa. 24 Stunden bei 37°. Vergr. Imm. $^1/_{12}$, Oc. 2.

Fig. 6 u. 7. Meerschweinchen mit heller Haut und teils weißen, teils gelbbraunen Haaren.

Fig. 6. Gefrierschnitt nativ (keine Dopabehandlung), nach Unna-Pappenheim gefärbt. In Haarmatrix und -Schaft der farbigen Hälfte gelbbraunes Pigment. In der Epidermis kein Pigment.

Fig. 7. Schnitt aus demselben Hautstückchen, mit Dopa behandelt (24 Stunden rac. Dopa 1 $^0/_{00}$ bei Zimmertemperatur). Bulbi der albinotischen Hälfte unverändert wie im Nativschnitt Fig. 6 (Reaktion negativ). Haarmatrix der gefärbten Hälfte reagiert stark positiv (braunschwarze klumpige Färbung). Haarschäfte reagieren nicht (Färbung wie im Nativschnitt). Epidermis (pigmentlos!) reagiert nicht. In der Kutis zerstreute Leukozyteninfiltrate mit positiver Phenolasereaktion.

Fig. 8. Querschnitt durch Triton cristatus. Ungefärbter Nativschnitt. Epidermis schwach bräunlich pigmentiert. Dicht unterhalb der Epidermis kompakte Pigmentanhäufungen (in Zellen).

Fig. 9. Dasselbe nach 8stündiger Behandlung mit $2^0/_{00}$ Lösung von o. a. Dopa. Die Epidermis ist viel dunkler geworden, reagiert positiv. In der Kutis keine Veränderungen. Vergr. Obj. A, Oc. 2.

Aus der dermatologischen Klinik in Basel.
(Vorsteher: Prof. Dr. Bloch.)

Zur Pathogenese der Vitiligo.

Von **Br. Bloch.**

(Hiezu Taf. XI.)

Verschiebungen im Pigmenthaushalt der Haut nehmen bekanntlich in der Dermatologie einen großen und wichtigen Platz ein. In der Deutung dieser von der Norm mehr oder minder weit abweichenden Zustände waren wir bisher im wesentlichen auf Untersuchungen und Kriterien rein *morphologischer* Natur angewiesen, da die bekannten Daten nicht ausreichten, um eine zusammenhängende *Physiologie* des Pigmentbildungsprozesses aufzustellen. Es ist aber klar, daß hier wie anderswo in der Biologie die rein morphologische Betrachtungsweise nicht genügt, um das *Werden* eines physiologischen resp. pathologischen Prozesses aufzuklären, sondern daß notgedrungen Lücken und Unsicherheiten sich einstellen, sobald versucht wird, die morphologischen Bilder genetisch auseinander zu entwickeln. Wie stets in der Medizin werden auch hier die Lücken durch Hypothesen notdürftig verkleistert, damit wenigstens anscheinend ein Gesamtbild zustande kommt, das unser Kausalitätsbedürfnis befriedigt.

Mit der Entdeckung und Darstellbarkeit des spezifisch pigmentbildenden Fermentes, der *Dopaoxydase*, scheint nun endlich die Bahn geöffnet, für die große Zahl der Pigmentanomalien eine pathogenetische Erklärung zu suchen und zu finden, die auf der Basis einer gesicherten physiologischen Erkenntnis der Pigmentbildung sich aufbaut. Zugleich ist zu erwarten, daß die Untersuchung und Deutung dieser Einzelfälle auf die neue allgemeine Theorie der Pigmentbildung befruchtend und stützend zurückwirken wird.



Als erstes Beispiel einer solchen Untersuchung einer Dermatose, in welcher die Pigmentalteration eine große, wenn nicht die einzige Rolle spielt, habe ich die Vitiligo gewählt.

In den gebräuchlichen Lehr- und Handbüchern wird die Vitiligo meist sehr kurz abgetan. Die ätiologischen Faktoren, die etwa angeführt werden (Häufigkeit von Abdominaltumoren und Darmstörungen und davon ausgehend Einfluß toxischer Substanzen auf dem Blutwege bei Ehrmann (1) und — offenbar dieser entnommen — bei Tomasczewsky, nervöse Zustände und vorausgegangene Syphilis besonders bei französischen Autoren etc.), sind wohl mehr als zweifelhafter Natur. Tatsächlich befällt die echte, genuine Vitiligo in den weitaus meisten Fällen Individuen, an welchen sich auch mit der größten Sorgfalt nicht die geringsten Zeichen einer sonstigen inneren oder äußerlichen Krankheit feststellen lassen. In der pathogenetischen Erklärung der Anomalie spiegelt sich jeweilen einfach die Ansicht wieder, die sich der Autor von der Entstehung und dem Schwund des normalen Pigmentes gebildet hat. Das ist z. B. sehr deutlich bei Ehrmann, der die Vitiligo mit der Zerstörung der „Melanoblasten", den hyperpigmentierten Randsaum mit einer Vermehrung und Vergrößerung dieser Gebilde erklärt. Die mikroskopische Untersuchung exzidierter Haut hat bis jetzt die eigentliche Erkenntnis der Krankheit sehr wenig gefördert, indem sie im wesentlichen nur das bestätigt, was die klinische Beobachtung als selbstverständlich voraussetzen mußte, nämlich den Schwund des Pigmentes in den normalerweise pigmenthaltigen Zellen, soweit sich die vitiliginösen Flecke erstrecken, so daß z. B. Darier nach Besprechung der pathologischen Anatomie zu dem bündigen und bezeichnenden Schluß kommt: „über die Pathogenese gibt sie uns keine Auskunft."

Auch die experimentellen Untersuchungen Kreibichs (2) und Hanawas (3) über die herabgesetzte Empfindlichkeit vitiliginöser Haut geben uns zunächst, so interessant sie an sich sind, keinen direkten Aufschluß über

das Wesen der Vitiligo, sie komplizieren vielmehr das Problem, indem sie zeigen, daß die Anomalie mit dem einfachen Begriff Pigmentschwund nicht abzutun ist, sondern daß sie tiefer in das Zelleben eingreift als man sich bisher vorgestellt hat. Auf die Versuche Buschkes (4) und Steins (5) innerhalb vitiliginöser Flecken experimentell Pigment zu erzeugen, werde ich am Schlusse dieses Aufsatzes zu sprechen kommen.

Ich gehe zunächst über zu der Darstellung der beiden von mir untersuchten Fällen von Vitiligo und der in ihrer Haut mit der Dioxyphenylalaninmethode erzielten Ergebnisse.

Bezüglich der Technik der Untersuchung hielt ich mich eng an die in der Arbeit von Bloch und Ryhiner (6) publizierten Vorschrift und verweise daher an dieser Stelle nur darauf.

Fall I. Jakob H., 18. Jahre alt. Vitiligo.

Anamnese. Eltern gesund, 1 Schwester gesund, keine früheren Krankheiten.

Jetzige Krankheit, Vor ca. 2 Monaten bemerkte Pat. weiße Flecke am Hals ohne andere Symptome. Nach und nach traten auch an Brust, Rücken und Extremitäten weiße Flecken auf (ohne bestimmte Reihenfolge). Allgemeinstatus o. B.

Hautstatus. An der Vorder- und Rückseite des Stammes zerstreut eine große Zahl von rundlichen ovalen oder auch ganz unregelmäßig gestalteten Herde der verschiedensten Ausdehnung, von Linsen- bis über 5 Frankstück-Größe, vielfach mit einander konfluierend. Innerhalb dieser Herde ist die Haut im Gegensatz zu der normalen, ziemlich stark gebräunten Haut des Patienten vollkommen weiß und pigmentlos. Das Fehlen des Pigmentes ist die einzige Veränderung, welche diese Herde aufweisen, im übrigen unterscheiden sich die hellen Stellen in der Struktur nicht im geringsten von der normalen Haut. Die Umgebung der Flecke ist nicht hyperpigmentiert, sondern stimmt in der Farbe mit der übrigen Haut vollkommen überein; besonders zahlreich sind die Flecken über den Nates, ferner zwischen den Schultern, aber auch sonst am Stamm reichlich vorhanden. An den Extremitäten finden sich nur vereinzelte Flecken. Von den Mammillae ist die linke vollständig depigmentiert, an der rechten beginnt die Depigmentation eben.

Untersuchung der Haut mit der Dopaméthode.

Exzision eines vitiliginösen Herdes samt einem Stück der angrenzenden normalen Haut. Einbettung in Agar (cf.




Bloch-Ryhiner), Anfertigung von Gefrierschnitten. Die Gefrierschnitte werden teils ungefärbt, teils gefärbt (Hämalaun-Eosin, Unna-Pappenheim etc.) untersucht, oder vorher während 24 Std. bei 37° und bei Zimmertemperatur in einer 1‰ wässrigen Lösung von o. a. Dioxyphenylalanin vorbehandelt (Dopaschnitte).

a) Nativschnitte (ungefärbt). In etwa $^1/_3$—$^2/_3$ des Schnittes fehlt das Pigment vollkommen. Deutlich sichtbar ist hier nur die stärker lichtbrechende Hornschicht. Die Epidermis selber ist vollkommen durchsichtig und nur bei sehr starker Abblendung überhaupt sichtbar. In etwa $^1/_3$—$^1/_4$ des Schnittes ist die Epidermis deutlicher zu sehen, weil sie hier noch Pigment enthält. Das Pigment ist hauptsächlich in der Basalzellschicht enthalten meist feinkörnig z. T. auch diffus, an einigen Stellen enthalten auch die höher gelegenen Schichten noch Pigment teils diffus, teils feinkörnig. Die Farbe des Pigments ist hellbräunlich, oft mit einem leichten Stich ins gelbliche. Die Menge des Pigmentes wechselt, an einzelnen Punkten liegt es gehäuft den Basalzellen und z. T. auch den darüber liegenden Zellen auf, an anderen Stellen ist es sehr spärlich. Auch im Stratum subpapillare finden sich pigmentbeladene Zellen, besonders an der Grenze der nicht pigmentierten zur pigmentierten Haut, im ganzen aber nicht sehr reichlich.

b) Nativschnitte (gefärbt). Die Epidermis zeigt außer dem wechselnden Pigmentgehalt keine pathologischen Veränderungen. Wir haben 3 Zonen zu unterscheiden, die allmählich ineinander übergehen.

1. Zone fast absoluter Pigmentfreiheit. Hier fehlt das Pigment in der Basalschicht fast vollkommen. Nur hie und da finden sich noch Grüppchen von 2—6-8 Basalzellen, deren Protoplasma oft kappenförmig dem Kern aufsitzende Häufchen von rein braunem, äußerst feinkörnigem splitterartigen, manchmal anscheinend kristalloidem Pigment enthält.

In manchen Zellen ist das Pigment äußerst fein staubartig, nur mit Immersion sichtbar. Relativ reichlich ist in dieser Zone der Pigmentgehalt der Kutis, indem sich hier,

stets in der Nähe der Epidermis, Grüppchen von spindeligen und unregelmäßig sternförmigen Zellen finden, deren Protoplasma von vielen grobkörnigeren Pigmentkugeln erfüllt ist.

2. Zone mit wechselndem Pigmentgehalt. Die Zone ist schmal und unterscheidet sich von der ersten dadurch, daß die Grüppchen von pigmenthaltigen Basalzellen größer, der Pigmentreichtum der einzelnen Zellen ebenfalls erheblicher ist. In der Kutis sind hier die Pigmentzellen reichlicher, nicht nur in der obersten Schicht, sondern, in geringerer Anzahl, auch in den tieferen Lagen.

3. Pigmentierte Zone. Auch hier ist der Pigmentgehalt kein kontinuierlicher, sondern er erstreckt sich nur auf größere Partien als in der 2. Zone. Immerhin zeigt die Mehrzahl der Basalzellen und meist auch noch die nächst höher gelegenen Schichten bedeutend mehr und ziemlich feinkörniges Pigment im Protoplasma. An einigen Stellen ist sogar der Pigmentgehalt ziemlich reichlich zu nennen und findet sich nicht nur in den durch ihn direkt braungefärbten Basalzellen, sondern auch höher hinauf, stellenweise bis an das Stratum granulosum hinanreichend. Das Pigment ist hier etwas grobkörniger und zweifellos auch dunkler. Die Zahl der Pigmentzellen der Kutis ist hier entschieden am stärksten. Sie nimmt von Zone 1 bis Zone 3 zu und ist im allgemeinen um so größer und besser ausgebildet, je mehr Pigment sich in der darüber liegenden Epidermis befindet. Pigmentkörnchen auch hie und da frei in den Lymphspalten der Kutis. Eine auffallende Erscheinung in den Präparaten sind die entzündlichen Vorgänge, die sich fast ausschließlich in den obersten Schichten der Kutis, im Papillarkörper und in der subpapillaren Schicht abspielen. Sie dokumentieren sich durch eine mäßige Erweiterung der Gefäße, vor allem aber durch eine Vermehrung der Zellen, besonders in der nächsten Umgebung der subpapillaren Gefäße z. T. auch in den Papillarkörpern selber, mit den die Follikel und Drüsen begleitenden Gefäßchen in die tieferen Lagen sich ziehend. Es sind lediglich Lympho-

zyten und fixe Bindegewebszellen, welche die Grundlage dieser Infiltrate bilden. Polynukleäre Leukozyten finden sich sozusagen nicht darunter.

c) Dopaschnitte (ungefärbt, Zimmertemperatur). Das Bindegewebe ist nur schwer sichtbar, es zeigt nur einen leichten grauen Schimmer, ist im übrigen fast vollständig durchsichtig. Die Bindegewebsbündel sind daher nur bei stärkerer Abblendung einigermaßen sichtbar. Leukozyten finden sich nur ganz vereinzelt.

Epidermis. Zone 1. Es fehlt die Dopareaktion fast vollständig. Die Epidermis hat deshalb das genau gleiche, kaum bemerkbare Weißgrau der Kutis, so daß hier Epidermis und Kutis überhaupt nicht von einander unterschieden werden können. Stellenweise läßt sich auch bei starker Vergrößerung und enger Blende hier die Grenze zwischen Epidermis und Kutis überhaupt nicht feststellen. Erst das Stratum corneum fällt durch seine Schichtung wieder auf und deutet so die Lage der Epidermis an. Von Zeit zu Zeit finden sich in dieser Schicht Grüppchen von Basalzellen besser markiert. Dieses Deutlicherwerden rührt davon her, daß im Protoplasma dieser Basalzellen äußerst feine graubräunliche bis dunkelbräunliche Splitterchen und Körnchen vorhanden sind. Sie scheinen besonders in der Nähe der Kernmembran gehäuft zu sein, sind aber auch im übrigen Protoplasma zerstreut zu finden. Die Farbe dieser mehr grauen, oder — wenn sie dichter gehäuft sind — dunkelbraunen Körnchen unterscheiden sich von der rost- bis gelblichbraunen Farbe des normalen Pigments, wie bes. der Vergleich mit den zunächst gelegenen, mit Pigment beladenen, nicht reagierenden Zellen mesodormaler Abkunft der Kutis ergibt; es handelt sich hier zweifellos um eine ganz schwache Dopareaktion. Sie ist manchmal so gering, daß in der Basalzelle nur einige Stäubchen erscheinen. Andere Basalzellen enthalten reichlich Körnchen, so daß sie aus dem sonst absolut blassen, ungefärbten Präparat sehr deutlich hervortreten. Streckenweise ist, wie schon bemerkt, diese Reaktion ganz gering oder sogar vollkommen fehlend. Von

Zeit zu Zeit unterbrechen aber immer wieder Gruppen der beschriebenen reagierenden Basalzellen das blasse Epidermisband. Manchmal nehmen sämtliche Zellen eines Retezapfens an der Reaktion teil.

Im ganzen ergibt der Vergleich mit Nativschnitten, daß die Reaktion ungefähr parallel geht mit dem Pigmentgehalt, d. h. dort wo die Basalzellen noch etwas Pigment im Nativschnitt enthalten, reagieren die Zellen auch bei Dopabehandlung, u. zw. entspricht die Stärke der Reaktion dem Pigmentgehalt. Dabei muß besonders betont werden, daß auch die Zellen, die nur ganz wenige Stäubchen von Pigment enthalten, noch eine Reaktion geben. Die Pigmentzellen der Kutis, die in diesen Schnitten sehr reichlich sind, zeigen nirgends auch nur die geringste Spur von Reaktion. Ihr Protoplasma, samt den darin enthaltenen Pigmentschollen zeigt genau dieselbe Farbe wie im Nativpräparat.

Die 2. Zone zeigt genau dasselbe Bild wie die erste, nur sind viel mehr reagierende Basalzellen vorhanden, die glashellen, nicht reagierenden Partien entsprechend viel weniger ausgedehnt. Der Reaktionsfarbstoff (Dopamelanin) in diesen Zellen ist viel reichlicher, dunkler braun und von etwas gröberem Korn, die ganze Basalzellreihe deshalb viel besser markiert. Außerdem zeigen auch die Zellen des Stratum spinosum einen leichten grauen Schimmer, hie und da auch distinkte feinste Körnchen.

Noch ganz bedeutend stärker ist die Reaktion in der 3. Zone. Hier finden sich, und zwar in ziemlich regelmäßigen Abständen, Basalzellen mit normaler Reaktion, d. h. das Protoplasma dieser Zellen ist angefüllt mit intensiv schwarzen Körnchen, so daß sich diese Zellen schon bei schwacher Vergrößerung durch ihre dunkle Färbung außerordentlich scharf aus dem sonst so blassen Präparat hervorheben. Die Reaktion ist, soweit sich im ungefärbten Präparat beurteilen läßt, ausschließlich im Protoplasma gelegen; nur wo sie besonders stark ist, wird eine Reaktion des Kernes vorgetäuscht. Neben der granulären ist deutlich eine diffuse Grauschwarzfärbung des Protoplasma zu sehen.

Die Form der reagierenden Zellen ist zylindrisch, oval oder dendritisch. Einige senden lange, verzweigte Ausläufer zwischen die Interstitien der benachbarten Epithelzellen hinein.

Alle zwischen diesen dunkeln Basalzellen liegenden Zellen der Basalschicht reagieren ebenfalls, wenn auch bedeutend schwächer, so daß die Epidermis hier nirgends mehr so blaß wie in Zone 2 oder gar 1 ist. Immerhin ist die Reaktion auch in den schwächer reagierenden Zellen der Zone 3 bedeutend stärker als in Zone 1 und 2. Dies zeigt sich eben darin, daß die Körnchen im Protoplasma viel zahlreicher, dunkler und auch gröber sind als in den entsprechenden Zellen der anderen 2 Zonen. Außerdem ist die Reaktion hier nicht nur auf die Basalzellen beschränkt, sondern, genau entsprechend der Pigmentverteilung in den Nativschnitten, auch und zwar in abnehmendem Grade in den höheren Schichten der Epidermis.

d) Dopaschnitte (ungefärbt bei 37°). Bindegewebe der Kutis stärker gefärbt, zeigt einen graubraunen Ton. In der Epidermis sind die Verhältnisse genau dieselben, wie bei Dopa-Zimmertemperatur, und zwar in allen 3 Zonen, so daß der Befund bei Zimmertemperatur offenbar schon als maximale Leistung der Oxydase zu deuten ist.

e) Dopaschnitte Zimmertemperatur. Nachfärbung nach Unna-Pappenheim. Die Präparate bieten im wesentlichen denselben Befund dar wie die ungefärbten. Wir haben ebenfalls 3 Zonen mit denselben Unterschieden. Sehr schön läßt sich hier überall konstatieren, daß die Reaktion nur im Protoplasma vor sich geht. Der blaugrün gefärbte Kern liegt frei zutage oder ist höchstens von einzelnen aufgelagerten Körnchen bedeckt. Die Lage des Dopapigmentes im Protoplasma wechselt, es kann das ganze Protoplasma davon erfüllt oder nur ein Teil, besonders oft in der Nähe der Kernmembran, und da häufig unipolar oder bipolar kappenartig aufsitzend.

Auch in Zone 3 geben lange nicht alle Basalzellen eine deutlich schwarze Dopareaktion, sondern nur ein Teil der Basalzellen, in ziemlich regelmäßigen Abständen.

Die Zahl der so reagierenden Zellen nimmt gegen das normale Ende des Schnittes zu, bildet aber nirgends eine kontinuierliche Reihe; viele dieser Zellen senden Ausläufer aus, auch die Basalzellen eines in Zone 3 sich befindenden Follikels geben z. T. deutlich schwarze Reaktion im Protoplasma und in den spinnenförmigen Ausläufern. Die übrigen Basalzellen der Zone 3 (weitaus die Mehrzahl) sowie die höher gelegenen noch Pigment enthaltenden Stellen zeigen die Reaktion in viel geringerem Grade, weshalb im Protoplasma nicht mehr schwarze, sondern nur mehr oder minder graubraun gefärbte Körnchen sich finden. Ebenso verhält es sich mit Zone 2, nur ist die Zahl der reagierenden Zellen eher noch geringer. Die Reaktion selber, d. h. der Gehalt der einzelnen Zelle an Körnchen ist schwächer, die Körnchen selber sind in der Farbe kaum mehr von den Pigmentkörnchen im ungefärbten Nativschnitt zu unterscheiden (etwas dunkler). Entsprechend noch schwächer ist die Reaktion in Zone 1. Sie ist hier selbst in den noch etwas pigmenthaltigen Basalzellen kaum mehr angedeutet.

Fall II. Franz W., 44jähr. Fabriksarbeiter.

Vitiligo, Alopecia areata.

Anamnese: Eltern gesund, 9 Geschwister gesund, keine Angaben über Bestehen von Vit. in der Familie. Frühere Leiden: Als Kind einmal krank (?), vor 8 Jahren Pleuritis, 6 Wochen im Bett, seither gesund. Seit mehreren Jahren besteht regelmäßig im Sommer diffuser Juckreiz am Stamm.

Jetziges Leiden; Beginn der Vit. vor 7—8 Jahren. Am Halse, an den Armen, später auch am Rumpf und schließlich am ganzen Körper Auftreten heller Flecken, die sich vergrößerten und allmählich konfluierten. Affektion nicht weiter beachtet. Seit 1 Jahr etwa bemerkte Patient auf dem Kopf das Auftreten weißer Haare, nicht in Form von Flecken, sondern diffus unter die normalen (braunblonden) eingestreut. Bei Beginn des Winters trat plötzlich ohne subjektive Beschwerden profuser Haarausfall ein, an Kopf, Augenbrauen und Bartgegend. Patient konnte die Haare büschelweise abbürsten. Im Verlaufe von 14 Tagen war der jetzige Zustand erreicht. Ein typisches Fortschreiten der Alopecia in Form von rasch sich vergrößernden Flecken wurde vom Pat. nicht beobachtet. Pat. fühlt sich gesund. Stuhl regelmäßig, Appetit gut. Potus: 1—2 L Most täglich, kein Schnaps. Pat. hat seine Alopecia mit allen möglichen Mitteln (Franzbranntwein, Brennesselextrakt etc.) behandelt.

Allgemeinstatus. Mittelgroß, kräftiger Pannikulus. Aussehen



etwas kretinoid, Nase breit mit stark eingezogener Wurzel, Sprache etwas schwerfällig. Intellekt mäßig entwickelt.

Kopf: o. B. Hals: Pflaumengroßer fibröser Strumaknoten in der Medianlinie. Thorax: o. B. Abdom. o. B. Extremitäten und Reflexe o. B.

Hautstatus: Das gesamte Integument zeigt ausgedehnte Pigmentveränderungen. Die Ausbreitung ist eine vollständig regellose vom Kopf bis zu den Füßen. Es finden sich alle Übergänge von normal pigmenthaltiger Haut über Stellen, die noch einen geringen Pigmentgehalt besitzen, zu solchen, an welchen das Pigment vollständig fehlt. Die Übergänge sind teilweise sehr scharf, zuweilen durch eine mehr oder weniger starke Hyperpigmentierung an der Grenze auffallend abrupt. Noch häufiger aber ist ein allmählicher Übergang von gesunder in depigmentierte Haut, so daß die Grenzen der vitiliginösen Veränderungen nicht mit Sicherheit lokalisiert werden können.

Fast ebenso mannigfaltig wie der Grad der Depig. ist die Art der Ausbreitung. Neben Stellen mit kleinfleckiger, ganz unscharfer verwaschener Anordnung der pigmentlosen Stellen, wodurch die Haut ein fein makulöses Aussehen gewinnt, finden sich größere, mehr oder weniger runde oder polyzyklische helle Flecken, bis zu großen und größten, vollständig pigmentlosen Flächen. Die normale Haut ist hellbraun, gelblich gefärbt, entsprechend einer normalen Pigmentierung mittleren Grades. Die vitil. Flecken sind blaßrot mit einem Stich ins gelbliche.

An den Stellen, die einen scharfen Übergang zwischen pigment. und depig. Haut zeigen (Hals) fällt eine deutliche Hyperämie der pigmentlosen Grenzzone auf in Form einer lebhaft blaßroten, wenige *mm* bis 1 *cm* breiten Saumes. Diese hyperämische Zone findet sich nicht regelmäßig. Sie ist nur am Halse deutlich ausgesprochen.

Die Affektion zeigt in bezug auf die Lokalisation noch folgende Besonderheiten:

Kopf: Auf dem behaarten Kopf, an den Augenbrauen und in der Bartgegend besteht eine hochgradige Alopekie.

Die vollkommen weiße, depigmentierte Kopfhaut trägt nur einen ganz spärlichen Belag von dünnen, zarten, vollständig weißen Haaren untermischt mit ganz wenigen kräftigen, welche eine blondbraune Farbe besitzen. Die Haare sitzen bald in Gruppen, bald regellos zerstreut und lassen große kahle oder einzelne weiße Flaumenhaare tragende Flächen zwischen sich. Auf Zug lassen sich die weißen Haare nicht leicht entfernen. Die dunkeln brechen zuweilen widerstandslos ab. An manchen Stellen finden sich ganz kurze Haarstümpfe. Viel weniger weit fortgeschritten ist die Alop. an den Augenbrauen und Bartgegend. Die Haare stehen hier noch dichter. Die gefärbten sind in der Mehrzahl. Sie zeigen jedoch ebenfalls eine vermehrte Brüchigkeit. Auch hier keine bestimmte Lokalisation des Haarausfalles. Zilien normal.

Hals: Haut fast intakt, kräftig pigmentiert, sie geht nach unten längs einer unregelmäßigen, teilweise deutlich polyzyklischen, rings um den Hals ziehende Linie, mit scharfer Grenze in die fast völlig depig-



mentierte Haut der Schultern über, wobei der Kontrast durch eine mehr oder weniger stark ausgesprochene, unregelmäßig fleckweise oder bogenförmige Hyperpigmentierung an der Übergangsstelle noch erhöht wird. Die angrenzende depigmentierte Haut zeigt, wie schon erwähnt, einen deutlichen hyperämischen Saum.

Stamm: Depig. schon weit fortgeschritten. Im Kreuz, über dem rechten Schulterblatt, über der rechten Brust und auf der l. Schulter finden sich erbsen- bis bohnengroße prominente weiche Pigmentnävi, welche interessanterweise eine Beteiligung an den Depig.-Vorgängen zeigen, indem die Peripherie des Nävus, dort wo er an die depigmentierte Haut grenzt, bereits pigmentlos ist, während das Zentrum noch braun gefleckt ist.

Genitalien: Penisschaft und Skrotum sind vollständig pigmentfrei. Das äußere Präputialblatt ist im Gegensatz dazu intensiv und in toto braun pigmentiert. Der Übergang ist ein scharfer, entspricht in der Lage einer mit der Sulcus coronerius zusammenfallenden Linie. Auf der Unterseite des Penisschaftes finden sich auf der pigmentfreien Fläche 2 kleine, ca. 3 *mm* Durchmesser haltende braune Lentigines. Inneres Präputialblatt, Urethralschleimhaut o. B. Analschleimhaut auffallend blaß. Pubes sehr spärlich von normaler Dicke, teilweise braun, zum größten Teile weiß.

Extremitäten: Hände und Unterarme sind noch frei. Die Nägel zeigen eine Veränderung, indem sie z. T. seitlich etwas stark gekrümmt sind. Achselhaare spärlich hellbraun mit Trichomycosis palmellina behaftet.

Untersuchung der Haut mittels der Dopamethode.

Es wurde ein größeres Stück Haut am Halse exzidiert, welches einen inneren, vollständig pigmentlosen Anteil, einen intermediären hyperpigmentierten Grenzsaum und eine äußere, anscheinend normale Hautpartie enthielt. Einbettung und Untersuchung wie oben angegeben.

a) Native (nicht mit Dopa behandelte), teils ungefärbte, teils (mit Hämalaun-Eosin oder nach Unna-Pappenheim) gefärbte Schnitte:

Es sind im Schnitt 3 Zonen zu unterscheiden:

1. Zone: normal pigmentierte Haut,
2. „ hyperpigmentierte Haut,
3. „ pigmentierte Haut.

1. Zone: Es finden sich in wechselnder, im ganzen aber in mäßiger Menge Pigment, besonders in der Basalzellschicht, z. T. auch in den nächst höher gelegenen Zell-



reihen. Das Pigment hat die normale braune bis rostbraune Farbe. Zum größten Teil ist es feinkörnig, teilweise auch etwas diffus.

2. Zone: Das Pigment ist hier sehr viel reichlicher. Die Basalzellen sind damit vollständig erfüllt, infolgedessen sehr intensiv braun gefärbt. Auch in den höher gelegenen Schichten bis zur Hornschicht findet sich das Pigment, stellenweise sehr reichlich, so daß die Epidermis hier in ihrer ganzen Dicke, besonders aber in den tieferen Partien intensiv braun erscheint. Die Pigmentierung ist keine ganz gleichmäßige, sondern schwillt an und ab. Stärker und etwas schwächer pigmentierte Stellen wechseln miteinander ab. In dieser Zone finden sich in sehr reicher Zahl mit Pigment beladene Zellen in der Kutis, ganz besonders in der Nähe der Epidermis, aber auch in den tieferen Partien.

3. Zone: Der Übergang von der 2. zu der 3. Zone ist ein brüsker. Das Pigment hört plötzlich fast vollständig auf. Es finden sich zwar zunächst noch ganz vereinzelte Grüppchen von Basalzellen, welche etwas ganz feinkörniges Melanin enthalten, im übrigen ist die ganze Schicht vollständig pigmentlos. Im ungefärbten Nativschnitt ist die Epidermis deswegen von der Kutis fast nicht zu unterscheiden, da beide absolut hell sind. Pigmentzellen in der Kutis finden sich nur anfangs und da nur sehr spärlich.

Bemerkenswert ist noch folgendes: In der Kutis finden sich, besonders in den obersten Partien, reichlich Entzündungsherde, wenig scharf umschriebene und hauptsächlich perivaskuläre Zellinfiltrate aus Rundzellen und fixen Bindegewebszellen bestehend. Die Gefäße selber erscheinen etwas erweitert, das Bindegewebe leicht gequollen, mit basischen Farben schwach gefärbt. Auch um die Schweißdrüsenknäuel deutliche Infiltratbildung.

Bei der Hämaalaun-Eosinfärbung sind die elastischen Fasern in den mittleren Zonen der Kutis deutlich blau gefärbt. Das Bindegewebe ist, besonders in der entzündeten Partie, deutlich gequollen, etwas ödematös, von bläulich violetter Färbung.

b) Dopaschnitte. Entsprechend dem Nativschnitt lassen sich auch hier deutlich 3 Zonen unterscheiden.

In der 1., der Normalhaut entsprechenden Zone ist die Dopareaktion eine mittelstarke. Die Basalzellen zeigen hier im Protoplasma eine diffuse grauschwarze Färbung, die stärker reagierenden außerdem noch Einlagerung eines feinkörnigen schwarzen Pigmentes. Daneben läßt sich auch noch an einzelnen Zellen das braungefärbte normale Pigment deutlich unterscheiden. Nach oben nimmt die Reaktion rasch ab, ist aber in geringem Grade auch noch in der Stachelzellenschicht zu konstatieren.

Viel stärker ist die Reaktion in der 2. Zone. Die ganze Basalzellenschicht samt den zunächst daran angrenzenden Zellreihen ist intensiv schwarz gefärbt. Das Protoplasma dieser Zellreihen ist erfüllt von einem teils diffusen teils feinkörnigen, dunkelbraunen bis tiefschwarzen Farbstoff, der in einzelnen, besonders intensiv reagierenden Zellen sogar den Kern teilweise verdeckt. Die Reaktion reicht stellenweise bis an die Körnerschicht heran. An anderen Stellen ist sie wieder etwas schwächer, und zwar sowohl in bezug auf Ausdehnung als auch Intensität. Sie bildet hier in den unteren zwei Dritteln der Epidermis ein intensiv braunschwarzes Band, das in einzelnen Punkten etwas heller wird, und dort in den Zellen durch die Reaktionsfarbe hindurch das ursprünglich vorhandene, bräunliche (native) Pigment noch erkennen läßt. Mit diesen stark reagierenden Zellen der Epidermis kontrastieren sehr deutlich die Pigmentzellen der Kutis. Sie sind in dieser Zone außerordentlich reichlich und erfüllt von hellbraunem grobkörnigem Pigment. Abgesehen von normal gefärbtem braunen Pigment sind aber diese Zellen vollständig hell und zeigen im Gegensatz zu den Zellen der Epidermis keine Spur von Reaktion. Sie unterscheiden sich nicht von den entsprechenden Zellen in den Nativschnitten.

In der 3. Zone zeigen sich im ersten Drittel noch einzelne Grüppchen von reagierenden Basalzellen. Sie entsprechen genau den Stellen, welche im unbehandelten (Nativ-)Schnitt noch etwas Pigment enthalten. Bei schwacher

Vergrößerung sind sie schon sehr deutlich zu erkennen als dunklere Inseln in der sonst vollständig hellen Epidermis.

Bei stärkerer Vergrößerung zeigt sich an diesen Stellen noch eine mehr oder minder stark ausgesprochene Reaktion in Form von teils diffusem teils feinkörnigem reinschwarzen Pigment im Protoplasma der Basalzellenschicht. Von diesen Stellen abgesehen, ist aber die Reaktion in der ganzen dem Vitiligofleck entsprechenden dritten Zone vollständig negativ. Die Epidermis ist hier im ungefärbten mit Dopa behandelten Schnitt absolut farblos wie die Kutis und (in den in Kanadabalsam eingebetteten Präparaten) wegen des fast gleichen Brechungsindexes nur bei stärkster Abblendung überhaupt von der Kutis zu unterscheiden. In dem nach Unna-Papenheim gefärbten Präparate tritt sie natürlich infolge der Kernfärbung deutlich hervor, zeigt aber auch hier nicht die geringste Spur von Reaktion (vgl. Abbildung).

Das wichtigste Ergebnis, zu dem unsere Untersuchungen vitiliginöser Haut vermittelst der Dopareaktion führen, läßt sich in dem Satze ausdrücken:

Die vitiliginöse Haut ist deshalb hell und pigmentlos, weil in ihr das normalerweise im Protoplasma der Basalzellen vorhandene pigmentbildende Ferment, die Dopaoxydase, fehlt.

Dieser Schluß ergibt sich ganz ungezwungen aus den Tatsachen. Wie anderwärts ausführlich begründet worden ist, ist die Oxydation des Dioxyplanylalanins und seine Umwandlung in ein dunkles unlösliches Reaktionsprodukt im Protoplasma der Basalzellen der Epidermis, des Follikels, der äußeren Haarwurzelscheide und der Haarbulbi der Anwesenheit eines spezifischen, oxydierenden Fermentes, der Dopaoxydase, zuzuschreiben. Die Bildung dieses Reaktionsproduktes (des „Dopamelanins") bei der von mir angegebenen Versuchsanordnung, die Dopareaktion also, stellt den Indikator für das Vorhandensein des Fermentes an irgend einem Punkte der Haut dar und die Stärke der Reaktion gibt uns einen direkten Maßstab für die Wirkungsintensität des Fermentes.



Wenn wir daraufhin unsere durch die vitiliginösen Flecken und die angrenzenden normalen (resp. überpigmentierten) Hautpartien gelegten Schnitte betrachten, so finden wir folgendes:

Soweit die normale Haut reicht, unterscheidet sich die Reaktion — in den von mir untersuchten Fällen — nicht von der einer beliebigen gesunden Haut gleicher Färbung. Mit den bisher geprüften Häuten normaler Individuen verglichen, kann die Reaktion in den Fällen H. und W. weder als besonders stark noch als schwach bezeichnet werden; sie ist, entsprechend der Braunfärbung der Haut, mittelstark. Es findet sich nämlich eingelagert in das Protoplasma der Zellen der Malpighischen Schicht ein teils diffuser, teils feinkörniger Farbstoff von dunkelbrauner bis braun- resp. grünlich-schwarzer Farbe. Die solchergestalt veränderten Zellen fallen schon bei schwacher Vergrößerung außerordentlich auf und heben sich aus der übrigen ungefärbten oder nur schwach graubraun getönten Haut aufs deutlichste ab. Diese stark reagierenden Zellen haben meist die gewöhnliche, zylindrische Form der Basalzellen, seltener und besonders an Schrägschnitten sind an ihnen feine, ebenfalls mit schwarzen Körnchen erfüllte Ausläufer zu erkennen (Dendriten- resp. Melanoblastenform). Nicht alle Basalzellen reagieren in der beschriebenen kräftigen Art. Eine große Zahl zeigt nur eine rauchgraue oder graubraune Färbung, die je nach der Stärke der Reaktion einen helleren oder dunkleren Ton angenommen hat. Die Abnahme der Reaktion läßt sich besonders deutlich in der Richtung nach der Hornschicht zu konstatieren, indem bereits die Zellen der unteren Stratum spinosum nur eine schwache Färbung zeigen, die sich weiter oben ganz verliert. Aber auch im Bereich des Stratum germinativum selber ist die Reaktion eine diskontinuierliche, indem nur ein Teil der Zellen maximal dunkel gefärbt ist, während die dazwischen liegenden Zellgruppen in mehr oder minder regelmäßigem An- und Abschwellen stärker oder schwächer reagiert. Nur auf sehr kurze Strecken ist die Reaktion benachbarter Zellen so intensiv, daß sie einen zusammenhängenden dunklen Fleck bilden.

Die mittlere Zone (beginnende Depigmentation) ist in den beiden Fällen H. und W. verschieden. Bei H. wird in ihr die Reaktion parallel mit dem Pigmentgehalt des nativen Schnittes schwächer. Das drückt sich nicht nur darin aus, daß hier die maximale Dunkelfärbung nur noch in wenigen Basalzellen erreicht wird, sondern daß überhaupt viel weniger Zellen mehr reagieren. Im Stratum spinosum treffen wir noch ganz vereinzelte Zellexemplare an, deren Protoplasma eine rauchgraue Farbe zeigt und auch die ganze Keimschicht ist viel heller als in der ersten Zone, schmutzig graubraun, nur hie und da von einer kräftiger reagierenden dunklen Zelle unterbrochen.

Im Falle W. (andeutungsweise auch im Falle H) schiebt sich zwischen diese beiden Zonen ein intermediärer Streifen, der in seiner Ausdehnung genau dem schon makroskopisch-klinisch auffallenden dunkelbraunen Grenzbezirk zwischen normaler und vitiliginöser Haut entspricht. Die Reaktion ist hier sehr intensiv, viel stärker als in der angrenzenden normalen Haut. Die ganze Basalzellschicht ist intensiv und kontinuierlich dunkel, braunschwarz bis tiefschwarz gefärbt und repräsentiert sich schon bei schwacher Vergrößerung als zusammenhängendes dunkles Band. Nicht nur das ganze Protoplasma der Basalzellen ist von einem diffusen oder körnigen dunklen Farbstoff erfüllt, sondern oft auch der Kern dadurch verdeckt. Die Reaktion erstreckt sich auch viel höher hinauf, an manchen Stellen bis in das Stratum granulosum.

An manchen Stellen unvermittelt, an anderen allmählicher, folgt auf die mittlere die innerste, dem eigentlichen Vitiligofleck entsprechende Zone. Dort, wo sie an die mittlere Partie angrenzt, ist häufig noch eine ganz schwache Reaktion vorhanden. Einige Basalzellen oder ganze Grüppchen solcher unterscheiden sich von ihrer Umgebung durch eine meist blasse, graubraune Farbe ihres Protoplasmas.

Mit Vorliebe finden wir diese minimal reagierenden Zellen an der Spitze der Retezapfen, dort wo im Nativschnitt auch die letzten Überreste des Pigmentes ihren

Sitz haben. Je weiter dem Zentrum des Vitiligoherdes zu der Schnitt verschoben wird, desto kleiner, seltener und heller werden diese Stellen, bis sie schließlich ganz schwinden. Die Dopareaktion ist hier vollständig negativ, die Epidermis infolge dessen so hell, daß sie sich (im ungefärbten Präparat) von der Kutis kaum oder nur bei starker Abblendung differenzieren läßt. Es fehlt also hier das Dopaferment im Protoplasma der Basalzellen vollkommen. Die vitiliginöse Haut ist in dieser Beziehung der albinotischen (weißfarbigen) eines gefleckten Tieres gleichzusetzen.

Bezüglich der pigmenthaltigen Zellen mesodermaler Abkunft in der Kutis ist zu bemerken, daß ihre Zahl und Verteilung eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennen läßt, die schon Ehrmann erwähnt. Sie sind sehr spärlich, resp. fehlen völlig in der vitiliginösen Zone; wo sie hier noch vorhanden sind, da sind sie mit Vorliebe unterhalb der noch etwas pigmenthaltigen, leicht reagierenden Retezellen anzutreffen. Am reichhaltigsten, oft in dichten Haufen, liegen sie in der mittleren (in Depigmentation begriffenen) Zone, während sie unterhalb der normal pigmentierten peripheren Epidermis zwar immer noch etwas über die Norm vermehrt, aber doch viel weniger reichlich sind. Sie geben nie auch nur die geringste Andeutung einer Dopareaktion, sondern bieten in den Dopaschnitten stets genau das gleiche Aussehen wie in den einfachen, d. h. nicht vorbehandelten, Nativschnitten. Ihre Funktion als Pigmenttransport- und wohl auch Pigmentabbaustätten (vgl. hierüber Bloch) (6) ist daraus (d. h. aus der Abwesenheit des spezifischen pigmentbildenden Fermentes in ihren Protoplasma) sowie aus ihrer Verteilung klar. Ihre anfängliche Vermehrung bei einem so exquisiten Depigmentationsprozeß, wie ihn die Vitiligo darstellt, war ja auch immer nach der mesodermalen Melanoblastentheorie nur höchst gezwungen und mit Hilfe sehr gekünstelter Hypothesen zu erklären. Heute können wir in Übereinstimmung mit Kreibich mit voller Sicherheit behaupten, daß diese mesodermalen, pigment-

beherbergenden Zellgebilde innerhalb der Kutis keine Pigmentbildner — Melanoblasten nach der Auffassung von Ehrmann u. a. — sind, sondern im buchstäblichen Sinne des Wortes Melano- resp. Chromatophoren, Pigmentträger. Ihre Vermehrung bei Depigmentationsvorgängen wie die Vitiligo (sie findet sich auch beim Leukoderm und natürlich erst recht bei den Hyperpigmentationen) beweist, daß hier oft dem Schwinden der Pigmentbildungsfunktion eine — gleich noch zu erwähnende — Steigerung vorangeht, daß aber das neugebildete Pigment von den Epithelzellen weniger festgehalten wird, als in der Norm.

Die Pathogenese der Vitiligo beruht also, wie schon oben erwähnt worden ist, darin, daß in den Basalzellen der Epidermis, und wie wir gleich hinzufügen wollen, auch in den basalen Zellen der Haarmatrix das Ferment, das in der normalen Haut die spezifische Funktion der Pigmentbildung besorgt, die Dopaoxydase schwindet. Damit ist vollständig erklärt, weshalb die vitiliginöse Haut pigmentlos, hell ist.

Die Dopaoxydase schwindet in der vitiliginösen Haut nicht plötzlich, sondern sie nimmt allmählich — manchmal allerdings ziemlich rasch — an Intensität ab, was sich in dem Schwächerwerden der Reaktion äußert, und verliert sich dann nach und nach immer mehr. Zunächst bleibt sie, in verminderter Aktionskraft, an einigen Stellen (Spitzen der Reteleisten) noch erhalten; das sind dieselben Partien, die im Nativschnitt noch etwas Pigment enthalten und im Dopaschnitt nur eine mäßige Graufärbung besitzen; schließlich läßt sich mit der Dopareaktion keine Spur vom Ferment mehr nachweisen: das ist das Endstadium der Vitiligo.

Von Buschke ist bekanntlich beobachtet worden, daß sich mit den Strahlen der Kromayerschen Quarzlampe innerhalb vitiliginöser Herde Pigmentierungen hervorrufen lassen, die allerdings nicht dauernder Natur sind.[1])

1) Auch Ehrmann (8) berichtet über das Auftreten epheliden-artiger Flecke nach Bestrahlung von Vitiligoflecken.

In einer Arbeit aus der Jadassohnschen Klinik hat Stein dies bestätigt und dabei ferner festgestellt, daß der Gefrierung mit CO_2-Schnee die gleiche Wirkung wie den ultravioletten Strahlen zukommt, und daß das neugebildete Pigment sich morphologisch und chemisch vom echten Hautmelanin nicht unterscheiden läßt.

Auch diese Beobachtungen lassen sich nur zwanglos in unsere Pigmentbildungslehre einordnen und finden durch sie ihre Deutung. Wie aus Untersuchungen meiner Klinik (Lutz) (7) hervorgeht, gehören die ultravioletten Lichtstrahlen (mit Thorium X) zu den kräftigsten, die Aktion der Dopaoxydase steigernden Agentien. Die ganze, schon seit so langer Zeit bekannte Braunfärbung der Haut nach Belichtung läßt sich im wesentlichen zurückführen auf die Stimulation des Dopafermentes durch die leuchtende Energie. Das Wiederauftreten von Pigment innerhalb von Vitiligoflecken nach Bestrahlung etc. ist nichts anderes als die Folge der Steigerung der Fermentaktion an den oben erwähnten noch die Dopareaktien gebenden, also oxydasehaltigen Zellen durch die Einwirkung der ultravioletten Strahlen, des CO_2-Schnees (Kälteeinwirkung) und gewiß auch noch zahlreicher anderer Reize (ich habe z. B. mehrmals mit Erfolg zum gleichen Zweck die Applikation von Thorium-X-Salben versucht). Diese Pigmentbildung kann natürlich nur vorübergehender Natur sein, denn sie ist die Folge der Reizung einer Funktion, die an sich dem Untergang verfallen ist und gewissermaßen schon in den letzten Zügen liegt. Das erklärt, weshalb Ehrmann, der an sehr alten Vitiligoflecken operierte, im Gegensatz zu Buschke und Stein eine (vorübergehende) Wiederpigmentierung nur schwer und unvollkommen gelang. Mit dieser Ansicht steht im Einklang, daß, wenigstens nach meiner Erfahrung, oft eine schnellere Ausbreitung der Vitiligo erzielt wird, wenn man die Ränder der Affektion und die umgebende Haut mit der Quarzlampe bestrahlt oder mit Thorium-X behandelt. Offenbar befindet sich hier die Fermentfunktion der Basalzellen bereits in einem latent labilen Zustande, der



durch die Überanstrengung rascher ins manifest Pathologische, Zugrundegehen des Fermentes, umschlägt.

Das führt uns direkt auf die Erklärung einer weiteren Erscheinung, des hyperpigmentierten Randsaumes, der besonders in unserem Falle W. sehr deutlich ausgeprägt war. Wie sich aus der Beschreibung ergibt, ist die Ursache dieser abnormen Braunfärbung in der Steigerung der Fermenttätigkeit (verstärkte Dopareaktion) in den Basal- und z. T. auch noch den Stachelzellen des intermediären Streifens zu suchen. Diese Steigerung einer an sich labilen Funktion vor ihrem Erlöschen ist biologisch interessant, aber durchaus nicht einzelstehend. Sehr viele Reize, welche in starker Konzentration die Lebensäußerungen der Zelle zerstören, bilden, verdünnt angewandt, Reizmittel für dieselbe Zelle. Das gilt z. B. auch für die Beziehungen von pigmentbildendem Ferment und Lichtstrahlen, wie Lutz zeigt. Sehr geringe Strahlenmengen reizen die Funktion der Dopaoxydase an (primäre Hyperpigmentierung), stärkere vernichten sie; erst durch die der Vernichtung folgende Regeneration kommt die bleibende aktinische Braunfärbung zustande.

Die Tatsache, daß bei der Vitiligo in engstem Anschluß an das Schwinden des Pigments und offenbar als Ursache für diese Erscheinung die Dopaoxydase nicht mehr nachweisbar ist, ist für die Pigmentlehre von großer Wichtigkeit, weil sie einen der besten Beweise dafür darstellt, daß die normale physiologische, Funktion des Dopafermentes die Bildung des Hautmelanins ist. Sie besitzt aber darüber hinaus noch ein allgemeineres biologisches Interesse. Wir haben durch sie in der Vitiligo zum erstenmal eine Krankheit kennen gelernt, deren Pathogenese sich in exakter Weise auf das Schwinden eines genau lokalisierten, in seiner Funktion völlig aufgeklärten Fermentes zurückführen läßt. Es dürfte kaum eine andere endogene Krankheit geben, bei der sich alle pathologischen Erscheinungen auf eine so einfache und exakte Formel zurückführen lassen. Ähnliche Verhältnisse mögen vielleicht bei



manchen angeborenen Stoffwechselanomalien (z. B. der Alkaptonurie) vorliegen, wo vermutlich ebenfalls der Defekt eines Fermentes des intermediären Stoffwechselfermentes — auch die Dopaoxydase ist im Grunde genommen nichts anderes — die eigentliche Krankheitsursache darstellt.

Mit dieser Feststellung ist allerdings die eigentliche Ätiologie der Vitiligo noch keineswegs erledigt. Die Frage, weshalb denn nun bei gewissen Individuen in bestimmten Hautbezirken die Dopaoxydase verschwindet, drängt sich natürlich sofort auf. Auf diese Frage läßt sich einstweilen eine exakte Antwort nicht geben. In Analogie zu anderen Depigmentationsprozessen kann man an hämatogene toxische Einflüsse (exogene und infektiöse Faktoren kommen wohl viel weniger in Betracht) der mannigfachsten Art denken. Die ganze Skala der bei allen Dermatosen unbekannten Ursprungs geläufigen Schlagwörter — innere Sekretion, Darmtoxine, Angioneurosen und andere Nervenreize — stellt sich natürlich auch hier als automatischer Reflexvorgang ein und führt, mangels tatsächlicher Unterlagen, ebenso zu nichts wie auf so vielen anderen Gebieten der Dermatologie.

Demgegenüber scheint es mir berechtigt, auf eine andere, allerdings ebenfalls hypothetische Möglichkeit der Entstehung der Vitiligo hinzuweisen. Die Annahme, daß der Anstoß, der zum Verlust des intrazellulären Dopafermentes führt, bei der Vitiligo — wie das beim Leukoderma sicher der Fall ist — von außen, d. h. extrazellulär erfolgt, ist nämlich keine absolut notwendige. Es wäre denkbar, daß der Vorgang von Anbeginn an ein rein endozellulärer ist, und eine Art von Erschöpfungsatrophie einer primär schwach veranlagten Zellfunktion vorstellt. Die Pigmentproduktion, d. h. die Anwesenheit und Funktionstüchtigkeit der Dopaoxydase ist ja sicher kein für das Leben der Epidermiszelle unbedingt erforderlicher Faktor; das wird am besten durch die Existenz von partiell oder total albinotischen Individuen, bei Menschen und Tieren, und schließlich durch jede depigmentierte Hautstelle bewiesen. Damit hängt anderseits



die Tatsache zusammen, daß sie — vor allem beim Menschen, aber auch beim Tier, wenigstens beim domestizierten — eine außerordentlich leicht, unter den verschiedensten Einflüssen variable Zellfunktion ist (nebenbei bemerkt einer der zahlreichen wichtigen Unterschiede zwischen der Pigmentation der Haut und des Auges). Die Leichtigkeit, mit der es beim Lebenden gelingt, durch alle möglichen Eingriffe, aktinischer, thermischer und chemischer Natur, eine Alteration des Pigmentstoffwechsels hervorzurufen, findet z. T. ihre Erklärung in den Ergebnissen einer Arbeit von Bloch, in welcher gezeigt wird, wie labil und wenig resistent das Dopaferment sich bei der Untersuchung überlebender Haut gegenüber den mannigfachsten Reagentien und physikalischen Einflüssen zeigt. Diese Labilität des Dopafermentes ließe es auch verständlich erscheinen, daß bei gewissen Individuen seine Funktion, ohne daß es eines äußeren Anstoßes bedarf, sich mit der Zeit erschöpft, geradeso wie bei anderen Individuen (albinotische und gescheckte Tiere) das Ferment von vornherein, d. h. schon in der Anlage, sei es in sämtlichen Epidermiszellen, sei es nur partiell, fehlen kann. Es läge hier also in gewissem Sinne eine Aufbrauchdermatose vor.

Ich bin mir wohl bewußt, daß die Anschauung, die hier entwickelt wird, einstweilen schon ihrem Wesen nach, nur eine rein hypothetische sein kann. Sie gibt mir Veranlassung, mich noch zu einer Erscheinung, die bei der Besprechung der Pathogenese der Vitiligo nicht übergangen werden kann, zu äußern. Ich meine damit die erhöhte Resistenz pigmentloser Hautstellen gegenüber den mannigfachsten Reizen und Schädigungen. Diese „Unterempfindlichkeit“ depigmentierter Hautstellen (Leukoderm und Vitiligo) ist bekanntlich von Kreibich zuerst gezeigt, von Hanawa bestätigt und auf die weißen Hautpartien gescheckter Tiere ausgedehnt worden. Nun ist der einzige Umstand, den wir den drei Fällen (Vitiligo, Leukoderma, weißhaarige Stelle beim Tier) gemeinsam zuerkennen können und der sich auch durch unsere Untersuchungsmethode als tatsächlich zu Recht bestehend erweisen läßt, die — temporäre

(Leukoderm), dauernd erworben (Vitiligo), oder schon in der Anlage bedingte (albinotische Tierhaut) — Abwesenheit des Dopafermentes im Protoplasma der pigmentbildenden Basal- und Haarmatrixzellen. Wir ersehen hieraus, daß der Verlust dieses intrazellulären Fermentes, so wenig es an sich lebenswichtig ist, doch einhergeht (über die kausalen Beziehungen gehe ich absichtlich hinweg) mit einer tiefern Alteration des Zellebens, resp., was aufs gleiche herauskommt, der Reizbarkeit und Resistenz des lebenden Protoplasmas. In gleichem Zusammenhang, als Ausdruck derselben Erscheinung ist der — bisher pathogenetisch vielleicht zu wenig beachtete — im Gefolge vom Vitiligo und der ihr entsprechenden Poliosis auftretende Haarausfall zu betrachten, der in unserem Falle W. so große Dimensionen angenommen hatte, daß er den Patienten veranlaßte, ärztliche Hilfe aufzusuchen. An sich wäre ja nicht zu verstehen, weshalb das Schwinden des Dopafermentes in den Keimzellen der Haarmatrix zugleich die Proliferationsfähigkeit dieser Zellen, also das Haarwachstum unterbinden sollte; die Tatsache, daß dem, wenigstens in gewissen Fällen, dennoch so ist, bildet einen weiteren Beweis für den intimen Zusammenhang des Dopafermentes mit der Lebens-(Reiz- und Proliferations-)Fähigkeit der Zelle. Umgekehrt existieren auch zweifellos ebenso enge Beziehungen zwischen Fermentreichtum und Steigerung der Proliferationsfähigkeit. Ich verweise diesbezüglich nur auf die Eigenschaften melanotischer Tumoren.

Es tut sich hier ein ganzer Komplex von Fragen auf, die uns vielleicht einen tieferen Einblick in das Innere der lebenden Zelle gewähren, deren Erörterung aber einer späteren Gelegenheit vorbehalten sein mag.

Literatur.

1. Ehrmann. Pigmentanomalien in Mraček Hdbch. der Hautkrankheiten. Bd. II. 750. — 2. Kreibich. Archiv für Dermat. u. Syph. Bd. XCIII. 103, 108. — 3. Hanawa. Über die Beziehungen der Reizbarkeit der menschlichen und tierischen Haut zu ihrem Pigmentgehalt. Dermat. Ztschr. Bd. XX. 1913. — 4. Buschke. Notiz z. Behandlung der Vitiligo mit Licht. Med Klinik. 1907. Ferner Berl. klin. Wochenschrift. 1907. — 5. Stein, R. O. Über experimentell erzeugtes Pigment in Vitiligo. Archiv f. Derm. u. Syphil. Bd. XCVII. 1909. — 6. Bloch, Br. und Ryhiner, P. Histochemische Studien in überlebendem Gewebe über fermentative Oxydation u. Pigmentbildung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin. 1917. — Derselbe. Das Problem der Pigmentbildung in der Haut. Arch. für Derm. u. Syph. Bd. CXXIV. 1917. — 7. Lutz, W. Zur Kenntnis der biologischen Wirkung der Strahlen auf die Haut. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CXXIV. 1917. — 8. Ehrmann. Über physiologische und therapeutische Lichtwirkung. Verhdlg. der Deutschen dermat. Ges. 10. 215. 1908.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XI.

Fall W. Schnitt durch Vitiligo, hyperpigmentierten Randsaum und angrenzende normale Haut. 24 Std. in 1‰ Lösung von opt. akt. Dioxyphenylalanin bei Zimmertemperatur. Nachfärbung Unna-Pappenheim. Zeiß. Ok. 2. Obj. A. Den makroskopischen Zonen entsprechen im histologischen Präparat folgende Bilder:

1. vollkommen negative Dopareaktion (rechter Rand) und leicht angedeutete Reaktion in einigen Retezapfen (restierende Inseln) = Vitiligo.

2. An Intensität und Ausdehnung (nach oben) verstärkte Dopareaktion = hyperpigmentierter Saum.

3. Weniger starke Reaktion als 2' = normale Haut. Die Reaktion nimmt dann noch weiterhin (nach links) etwas ab (im Bilde nicht aufgenommen.)



Aus der dermatologischen Klinik in Basel.
(Vorsteher: Prof. Bloch.)

Zur Kenntnis der biologischen Wirkung der Strahlen auf die Haut, mit spezieller Berücksichtigung der Pigmentbildung.

Von Dr. **Wilhelm Lutz**,
I. Assistent der Klinik.

(Hiezu Taf. XII—XIX.)

I. Einleitung.

Der Einfluß des Lichts auf Lebensvorgänge, und die Folgen seiner Einwirkung auf lebende Organismen sind Tatsachen, die von jeher den Menschen aufgefallen sind und zu Forschungen Anlaß gegeben haben.

So recht in den Vordergrund des allgemeinen Interesses sind aber diese Fragen erst mit der Entwicklung der modernen Medizin getreten.

Der eine Grund hiefür liegt in der Heranziehung der leuchtenden Strahlen zu therapeutischen Zwecken, die hiemit in der praktischen Medizin eine früher ungeahnte Bedeutung erlangt haben, der andere Grund besteht in der Entdeckung neuer, biologisch höchst interessanter und therapeutisch immer wichtiger werdender Strahlengattungen, der Röntgen-, Radium- und Thoriumstrahlen.

In den letzten Jahren und Jahrzehnten hat sich so ein ganz neues Gebiet aufgetan, an dem Physiker, Biologen und Ärzte in gleicher Weise Interesse haben.

Wie schon oft ist auch hier die praktische Verwertung der neuen Errungenschaften der wissenschaftlichen Begründung ihrer biologischen Wirkungen weit vorausgeeilt.

Wir verwenden diese Energieformen tagtäglich in den Kliniken und kennen ihre Indikationen und ihre Heilkraft im einzelnen Fall ziemlich genau, welches aber die bio-



logischen, chemischen und physikalischen Grundlagen sind, auf denen sich diese Wirkungen und ihre klinischen Erscheinungen aufbauen, darüber sind wir noch sehr wenig unterrichtet.

Die Zahl der Arbeiten, die sich mit dem Studium dieser Beziehungen zwischen strahlender Energie und Lebensvorgängen, und mit der Frage nach den Grundlagen der Strahlenwirkung beschäftigt haben, ist eine ungeheure. Aus ihnen allen geht die gewaltige Bedeutung der Strahlen für alles Leben, und die Mannigfaltigkeit ihrer Wirkungen aufs deutlichste hervor, und ich möchte zunächst eine Anzahl der erhobenen Befunde kurz anführen.

Am zahlreichsten sind naturgemäß die Untersuchungen über den Einfluß der eigentlichen Lichtstrahlen, d. h. des Sonnenlichts und unserer künstlichen Lichtquellen, vornehmlich des Finsenschen Kohlenbogenlichts und der Kromayerschen Quecksilberdampflampe.

Schon im Pflanzenreiche und bei einzelligen Organismen treten uns eine Menge relativ leicht zu verfolgender Beziehungen zwischen leuchtenden Strahlen und Zelleben entgegen.

Der grüne Farbstoff der Pflanzen, das Chlorophyll, wird nur im Licht gebildet, in kleinen, sich reichlich vermehrenden Protoplasmakörperchen, den Chloroblasten. Ins Dunkel gebrachte Pflanzen verlieren ihr Chlorophyll und werden weißlich. Histologisch sind die Chloroblasten in ihren Zellen derart angeordnet, daß sie das Licht am besten ausnützen können, denn sie bedürfen seiner wieder zur Ausübung ihrer Funktion, der Kohlensäureassimilation. Ausschließlich die chlorophyllhaltigen Pflanzenteile sind im stande, die Kohlensäurezersetzung vorzunehmen, ungefärbte, etiolierte oder chlorophyllfreie vermögen dies nicht. Eine Zunahme der Lichtintensität steigert diesen Prozeß; bei einer gewissen Höhe tritt eine Schädigung des Chlorophylls und eine Abnahme der Kohlensäurezersetzung ein. Von Einfluß sind hiebei sowohl die weniger, wie die stärker brechbaren Strahlengattungen, während die Chlorophyllbildung ausschließlich durch die roten, orangenfarbenen und gelben Strahlen bewirkt wird.

Das Wachstum der Pflanzen zeigt eine Abhängigkeit vom Licht in dem Sinn, daß speziell die blauen, violetten und ultravioletten Strahlen eine hemmende Wirkung ausüben, die zu einer kräftigeren und üppigeren Ausbildung der Gewächse führt. Diese Strahlen begünstigen auch die Bildung und die intensivere Färbung der Blüten.

Ein weiterer Einfluß der Lichtstrahlen tritt an Bewegungserscheinungen zutage, sowohl an ganzen Pflanzen, als Phototropis-



mus, wie auch an einzelnen Zellen. So gehen die Chloroblasten unter Belichtung Lage- und Gestaltsveränderungen ein. Freibewegliche Schwärmsporen von Algen empfinden Licht als Reiz, dem sie sich entgegen bewegen, oder dem sie entfliehen, je nach seiner Intensität.

Mit Bewegungserscheinungen reagieren auch niedrige tierische Organismen. Nach Engelmann handelt es sich zum Teil um Beeinflussung ihres Gaswechsels, der die Bewegung bedingt (Paramäcien), z. T. um spezifische Lichtempfindung (Eugläna viridis), z. T. auch um direkte Reizung ihres kontraktilen Protoplasmas (Pelomyxa palustris).

Für Bakterien ist Licht von Nachteil. Intensives Licht vermag ihre Entwicklung zu hemmen und sie zu töten. Es sind besonders die stärker brechbaren Strahlen hiebei wirksam und zwar wirken sie direkt auf die Bakterien ein. Die Empfindlichkeit der Bakterien gegen Licht ist allerdings sehr verschieden. Die Strahlenwirkung wird unterstützt durch Anwesenheit von Sauerstoff. Namentlich tritt dies hervor bei Anwendung von schwachem oder an ultravioletten Strahlen armem Licht.

Bei höheren Tieren und beim Menschen ist es vorwiegend die Haut, die dem Einfluß des Lichts ausgesetzt ist. Die Wirkung erstreckt sich dabei einmal durch die Haut auf allgemeine Vorgänge, anderseits auf das Hautorgan selbst. Die allgemeine Wirkung äußert sich bei Tieren sehr deutlich als Bewegungsreiz. Dekapitierte Regenwürmer z. B. empfinden vermittelst ihrer Körperhülle rot und blau, sie suchen das rote Licht und scheuen das blaue. Junge Salamander stehen für gewöhnlich ruhig im Wasser. Belichtet man sie, so schießen sie lebhaft hin und her und suchen in Schatten zu gelangen. Rote, grüne und gelbe Strahlen rufen jedoch keine Bewegung hervor, nur die blauen wirken wie weißes Licht.

Beim Menschen ist in Bezug auf Allgemeinwirkung hauptsächlich der Einfluß des Lichts auf Blut und Stoffwechsel untersucht worden. Es ergibt sich dabei, daß das Licht eine deutliche Steigerung der Oxydationsvorgänge der tierischen Zellen bewirkt. Daß eine Tiefenwirkung des Lichts möglich ist, beweisen die Untersuchungen über seine Penetrationsfähigkeit, aus denen hervorgeht, daß die kurzwelligen, am stärksten brechbaren ultravioletten Strahlen am leichtesten in der Epidermis absorbiert werden, während die langwelligen blauen, violetten und ultravioletten tiefer ins Hautgewebe eindringen. Dort werden sie wie die übrigen sichtbaren Strahlen mit Ausnahme der roten und gelben von dem in den Geweben enthaltenen Blut absorbiert.

Über die Wirkung des Lichts auf die Haut im speziellen sind am Menschen zahlreiche Untersuchungen angestellt worden. Aus allem geht einmal hervor, daß sowohl intensives Sonnenlicht als auch elektrisches Bogenlicht im Stande sind, eine Entzündung der Haut hervorzurufen (Dermatitis solaris oder photoelectrica) und daß



dabei ausschließlich die chemischen, stärker brechbaren Strahlen eine Rolle spielen. Es ist besonders Finsens bekannter Versuch, der dies deutlich beweist.

Histologisch handelt es sich nach Untersuchungen von Möller, Jansen, Zieler, Meirowsky zunächst um eine Vakuolisation und Chromatolyse des Oberflächenepithels und der Gefäßendothelien, die im weiteren Verlauf stärker werden, bis zum Tod der Zellen. Diese werden dann teils abgestoßen, teils in Schorfbildung einbezogen. Daneben tritt nach einigen Stunden in der Kutis Gefäßerweiterung ein, mit Kapillarthrombosen und seröser und zelliger Exsudation.

Als Folge der Lichtentzündung bleibt eine langdauernde Braunfärbung der Haut bestehen. Diese Wirkung des Lichts tritt auch bereits bei seiner viel weniger intensiven Strahlung im gewöhnlichen Leben hervor. Die unbedeckt getragenen Körperteile sind dunkler und kräftiger gefärbt als die bedeckten und die durch ihren Beruf der Sonne mehr ausgesetzten Leute sind dunkler gefärbt als andere.

Als erster hat Finsen darauf aufmerksam gemacht, daß hiebei zwei Faktoren eine Rolle spielen. Der eine ist die physiologische Rötung der Haut, die bedingt ist durch die Transparenz der Epidermis und den Blutgehalt der Kutis. Finsen schloß aus seinen Versuchen, daß sie vom Licht beeinflußbar sei. Sowohl eine einmalige intensive Belichtung, wie die ständig wirkenden Lichtmengen des gewöhnlichen Lebens sind im Stande, eine dauernde Ausdehnung der Hautkapillaren hervorzurufen. Kälte und mechanische Irritationen durch Wind und Wetter wirken dabei unterstützend mit, Wärme jedoch bleibt ohne dauernden Einfluß.

Der andere Faktor ist das Pigment, Farbstoffkörner, die bei jedem Menschen in größerer oder kleinerer Menge in die Haut eingestreut sind, in die Epidermis sowohl, wie in die Kutis. Die Menge dieser Pigmentkörner in jeder normalen Haut wird nun durch Belichtung vermehrt, und zwar sind es wieder die chemischen Strahlen, welche diese Hyperpigmentierung der Haut hervorrufen.



Histologisch liegen die Pigmentkörner der Epidermis einmal in den gewöhnlichen Epithelzellen, vorwiegend der Basalschicht, gelegentlich sieht man sie aber auch in größeren, rundlichen, mit verzweigten Ausläufern versehenen Zellen. Die Pigmentkörner der Kutis liegen ebenfalls in Zellen, z. T. von spindliger, z. T. von polymorpher Form.

In der Frage nach dem Ursprung dieser Pigmentkörner standen sich lange Zeit zwei Lehren gegenüber. Die einen Forscher, unter ihnen besonders Ehrmann, Kölliker, Riehl, Karg vertreten die Ansicht, daß das Pigment in der Kutis, in der Umgebung der Blutgefäße gebildet und von da in die Epidermis eingeführt werde. Diese Ansicht ist in den letzten Jahren durch Arbeiten von Loeb, Kreibich, Winkler, Jarisch Meirowsky, Wieting und Hamdi, Grund und anderen stark erschüttert und in ihren Hauptpunkten widerlegt worden. Diese Autoren kamen sämtliche zum Schluß, daß das Pigment autochthon durch die Lichteinwirkung in den Zellen der Epidermis entstehen müsse. In Bezug auf die Bildungsweise schreibt Grund, daß der Kern bei der Bildung der Granula mitzuspielen scheint, sie aber nicht in sich selbst bildet. Meirowsky gibt hiezu an, daß überall wo es zur Pigmentbildung kommt, dieser eine Vermehrung der mit Pyronin sich rot färbenden Substanz im Kern vorangeht. Diese Substanz liegt in Form zahlreicher Körnchen im Kern, tritt dann ins Protoplasma über und nimmt hier braune bis schwarze Färbung an, wandelt sich also in Pigment um. Kreibich glaubt, daß in den pigmentbildenden Zellen eine lipoide Substanz auftritt, die in engster Beziehung zur Pigmentbildung steht. An Aktinosphaerium Eichhorni zeigte Hertwig, daß die Muttersubstanz des Pigments, das dieses Protozoon unter Umständen bildet, aus dem Kern stammt. Es sind die sog. Chromidien, aus dem Kern ausgetretene, aus Chromatin und Nukleolarsubstanz bestehende Körperchen, die im Protoplasma liegen und sich in Pigment umwandeln. Albrecht faßt allerdings dieses Pigment als Degenerationsprodukt auf, das dem echten Pigment nicht ohne weiteres gleich zu stellen ist. Rössle kam in seiner Untersuchung eines Melanosarkoms zum Schluß, daß es vermehrte und ins Protoplasma ausgetretene Nukleolarsubstanz ist, aus der die Stammzellen des Melanosarkoms, kleine Rundzellen, autochthon Pigment bilden. Nach von Szily geht die Bildung des Chorioidealpigments so vor sich, daß Chromatinbestandteile aus dem Kern ins Protoplasma austreten und hier zu Pigment werden. Genauere Details über diese verschiedenen Angaben über Pigmentgenese sind von Bloch in seiner Arbeit ausführlich mitgeteilt worden.

Was nun die biologische Wirkung der Röntgenstrahlen anbelangt, so zitiere ich, z. T. nach Wetterers Handbuch der Röntgentherapie, folgende Angaben:

Schwarz bestrahlte ungekeimten Hafer mit 200 H. Die Samenkörner gingen gleich auf wie nicht bestrahlte Kontrollen. Wurden aber Keimlinge mit nur 6 H bestrahlt, blieben sie nach der Aussaat im Wachstum hinter den Kontrollen zurück. Wetterer bestrahlte gekeimte Sonnen-



blumensamen mit verschieden hohen Dosen und erhielt um so stärkere Wachstumshemmungen, je höher die Dosen gewesen waren. Die hemmende Wirkung kam auch in der folgenden Generation noch zur Geltung. Schmidt erzielte durch Applikation minimaler Dosen, Bruchteilen eines X, auf gequellte Zuckererbsen Wachstumsförderung. Casimir fand in den mit 200 H bestrahlten Keimlingen der Puffbohne die Zell- und Kernteilung zum Stillstand gebracht mit Karyorhexis und Karyolysis. Bakterien erfahren durch sehr hohe Dosen eine Verzögerung ihrer Entwicklung.

Bei Menschen erstreckt sich die Wirkung der Röntgenstrahlen viel deutlicher auf alle Gewebe, als die der Lichtstrahlen. Sie betrifft alle Organe und besteht in einer Schädigung ihrer zelligen Elemente, deren Intensität abhängt von der Größe der Dosis und der Empfindlichkeit der Zellen.

An der Haut im Speziellen führt eine zu intensive Einwirkung der Röntgenstrahlen je nach der Art der Anwendung zu akuter oder chronischer Dermatitis. Bei ersterer handelt es sich nach Scholz vornehmlich um eine Degeneration der Epithelzellen mit Quellung und Vakuolisierung von Kern und Protoplasma, auf welchen Prozeß eine entzündliche Reaktion der Kutis mit Gefäßerweiterung, Ödem und Leukozyteninfiltration folgt. Im letzten Stadium, dem Röntgenulkus tritt nach Gassmann hauptsächlich eine Vakuolisierung der Gefäßwände hervor. Die chronische Röntgendermatitis weist nach Unna teils Atrophien, teils Hypertrophien der Epidermis auf, in der Kutis Ödem und Atrophie der kollagenen und elastischen Fasern. Rost hat die Wirkung der Röntgenstrahlen überhaupt und die eventuellen Unterschiede zwischen harten und weichen Strahlen untersucht. Er fand die hauptsächlichsten Veränderungen in der Basalzellschicht der Epidermis, namentlich Quellung, seltener Pyknose des Kerns. Im Korium sind die Kerne der Lymph- und Blutkapillaren gequollen, es finden sich reichlich perivaskuläre Infiltrate aus Bindegewebszellen, Lymphozyten und polymorphkernigen Leukozyten. Pigment tritt im Stratum papillare reichlich in Chromatophoren auf, die besonders den Kapillaren angelagert sind und gegen die Epidermis zu sich auflösen. Zwischen der Wirkung harter und weicher Strahlen fand er bei biologisch äquivalenter Dosis keine Differenzen.

Über die dritte Strahlenart, das Thorium X liegen hinsichtlich seiner biologischen Wirkung auf normale Zellkomplexe noch wenige Arbeiten vor.

Kahn konnte an keimenden Kressesamen eine reizende, wachstumsfördende Wirkung kleiner, eine hemmende größerer Thorium-X-Dosen feststellen. Ferner fand er eine deutliche bakterizide Wirkung. Im Blute von Kaninchen rufen kleine Dosen Hyperglobulie hervor, größere führen zu einer exquisiten Zerstörung der weißen Blutkörperchen. Heimann bestrahlte Ovarien von Kaninchen mit Thorium-X und erhielt bei genügend



hohen Dosen und namentlich bei Anwendung von Bleifiltern ausgedehnte Zelldegeneration. In Bezug auf die Haut beziehen sich die meisten Angaben über Thorium X-Wirkung auf therapeutische Erfolge an pathologischen Prozessen. Aus Jadassohns Klinik geben Jessner und Nägeli an, daß die Bestrahlung normaler menschlicher Haut mit Thorium X zu einer von Hyperpigmentation gefolgten Entzündung der Haut führt.

Schon aus diesen wenigen Zitaten geht hervor, welch eine Menge physiologischer Vorgänge durch strahlende Energie beeinflußt wird und in wie mannigfaltiger Weise sich ihre Wirkung äußert.

Was nun die Erklärung dieser Wirkungen anbelangt, so werden fast von allen Autoren Umsetzungen im Protoplasma der bestrahlten Zellen angenommen und es sind hauptsächlich zweierlei Möglichkeiten, die hiebei erwogen werden, daß es sich nämlich einerseits um chemische Zersetzungen und Veränderungen des Zellprotoplasmas handeln könnte oder daß anderseits durch die Strahlen ein besonderer Einfluß auf die Zellfermente ausgeübt werde.

Um in dieser Frage weiter zu kommen, sind auch isolierte chemische Substanzen und Fermente der Strahlenwirkung ausgesetzt und auf Veränderungen hin untersucht worden.

Neuberg konnte durch Zusatz eines Katalysators, einer Uranverbindung, die Lichtempfindlichkeit organischer Verbindungen derart künstlich steigern, daß sie objektiv an der Bildung von Umwandlungsprodukten nachgewiesen werden konnte. Er erhielt so z. B. aus Alkoholen Aldehyde, Polysaccharide wurden hydrolisiert, Glyzeride partiell verseift, Peptone und Proteine wurden hydrolisiert und die Aminosäuren in Aldehyde übergeführt. Schanz belichtet in vitro mit ultravioletten Strahlen Eiereiweiß, Serumeiweiß und Eiweiß der Linse des menschlichen Auges. Vor der Bestrahlung bestimmte er den Gehalt an Albuminen und Globulinen. Durch die Belichtung wurde nun die Struktur der Eiweißkörper derart verändert, daß die schwerer löslichen auf Kosten der leichter löslichen zunahmen, und ferner koagulierte Eiweißkörper auftraten.

Werner fand, daß bei sehr intensiver Röntgenbestrahlung Lezithin in vitro Veränderungen einging. Injizierte er bestrahltes Lezithin in eine Körperstelle, aus der es nicht leicht resorbiert werden konnte, so rief es dort einer Radiodermatitis durchaus ähnliche Erscheinungen hervor. Es sei namentlich das Cholin, das unter den Zersetzungsprodukten schädigend wirke. Demgegenüber konnten allerdings Guggenheim und Löffler bei Bestrahlung 1%iger wässriger Suspensionen cholinfreien Lezithins mit hohen Dosen weicher und harter Strahlen trotz ihrer sehr



empfindlichen Methode kein Cholin, resp. Azetylcholin nachweisen, wodurch dieser Hypothese der Boden entzogen ist.

Nach Bordier spielt vielleicht die kolloidale Eigenschaft des Protoplasmas eine wesentliche Rolle, indem gewisse kolloidale Körper bei genügender Einwirkung von Röntgenstrahlen diese Eigenschaft verlieren und ausflocken.

In Bezug auf die Beeinflussung isolierter Fermente durch Strahlen konnte Jodlbauer die Abschwächung von Invertase, Katalase und Peroxydase durch Belichtung mit ultravioletten Strahlen nachweisen. Hertel erhielt mit Diastase und Labferment gleiche Resultate. Behring und Meyer untersuchten die Beeinflussung einer aus Meerrettigwurzeln dargestellten Peroxydase durch ultraviolette Strahlen quantitativ. Sie benützten die von Bach und Chodat ausgearbeitete Purpurogallinreaktion. Sie fanden dabei stets dasselbe Resultat, nämlich bei kleinen Dosen eine deutliche Förderung, bei einer bestimmten Höhe Hemmung, und bei starken Dosen Zerstörung der Fermentwirkung.

Es können also tatsächlich Strahlen chemische Körper umwandeln und Fermente in ihrer Wirksamkeit beeinflussen.

Aber auch damit sind wir der Frage nach den Vorgängen, die durch die Bestrahlung in den Zellen ausgelöst werden, noch nicht näher gekommen. Wir haben bloß einerseits genaue histologische Darstellungen der morphologischen Veränderungen und anderseits wohl Befunde über Umwandlungen von chemischen Körpern und Fermenten durch Strahlen, ob diese letzteren aber nun auch in der Zelle vor sich gehen und so zu den histologisch nachweisbaren Veränderungen führen, dafür haben wir gar keine Beweise.

Der Grund hiefür liegt darin, daß schon unsere Kenntnisse über den Chemismus der normalen Zelle noch so gering sind, daß es aussichtslos erscheinen mußte, die pathologischen Vorgänge des Zellchemismus, wie sie sich unter dem Einfluß strahlender Energie abspielen, zu erforschen. Ein genaueres Verständnis der normalen Biochemie der Zelle ist also ein unbedingtes Erfordernis, wenn wir einen tieferen Einblick in das Wesen der Strahlenwirkung erhalten wollen.

Diesem Ziele sind wir nun durch die neuesten Untersuchungen von Bloch um einen großen Schritt näher gekommen. Sie bestehen im wesentlichen in folgendem: Ihren Kern bildet die Auffindung und Darstellung des

pigmentbildenden Ferments in der Epidermis. Diese Darstellung gelingt dadurch, daß überlebende Hautschnitte während 24 Stunden in eine 1‰ Lösung von Dioxyphenylalanin gebracht werden. Überall dort nun, wo dieses Ferment vorhanden ist, wandelt sich das vorher farblose Dioxyphenylalanin in ein unlösliches, melaninartiges, schwarzes Produkt um. Dadurch treten im mikroskopischen Bilde des Hautschnittes alle die Stellen welche das Ferment enthalten, aufs deutlichste hervor, und es läßt sich, da das Reaktionsbild unveränderlich ist, und die Schnitte sich nachfärben lassen, die Lage, Verteilung und Stärke des Fermentes, sowie die Gestalt, Zahl und Anordnung der reagierenden, d. h. fermenthaltigen Zellen bis in alle Details hinein verfolgen, sowohl unter physiologischen als pathologischen Verhältnissen.

Es hat sich weiter folgendes ergeben. Das *Bloch*sche Ferment, die Dopaoxydase gehört zu den oxydierenden Fermenten; es ist sehr labil, es wird z. B. durch Erhitzen durch HCN, durch reduzierende Mittel vernichtet. Es ist ferner ein im höchsten Grade *spezifisches* Ferment. Von allen bisher untersuchten Substanzen vermag es nur das Dioxyphenylalanin anzugreifen. Die kleinsten chemischen Veränderungen am Kern oder der Seitenkette heben die oxydierende Wirkung des Ferments auf. Ferment und Substrat sind also spezifisch auf einander eingestellt. Die Dopaoxydase findet sich nur an den Stellen, an denen Pigment gebildet wird, an pigmentlosen ist sie nicht nachweisbar, z. B. in Vitiligoflecken oder Epidermis und Haaren albinotischer Stellen gefleckter Tiere. Ihre Intensität ist sowohl bei denselben Individuen an verschiedenen Stellen, als auch bei verschiedenen Individuen, unter physiologischen und pathologischen Bedingungen sehr großen Schwankungen unterworfen. Diese Schwankungen verlaufen parallel mit der Intensität der Pigmentbildung selber, d. h. immer und überall, wo die Pigmentbildung eine sehr aktive ist, da ist die Aktivität und Intensität des Ferments eine gesteigerte.

Das Ferment ist *intrazellulär* und läßt sich aus-

schließlich nachweisen in der Basalschicht der Epidermis, bei gesteigerter Pigmentbildung auch in abnehmendem Maße im Stratum spinosum, in den Randzellen des Follikeltrichters und der Wurzelscheiden und in der Haarmatrix. Alle diese Zellen, nicht aber mesodermale der Kutis besitzen also die Fähigkeit Pigment zu bilden und sind Melanoblasten im wahren Sinne des Wortes.

Innerhalb der einzelnen Zelle ist das Ferment und damit die Pigmentbildungsfähigkeit lediglich im Protoplasma lokalisiert. Der Kern ist dabei unbeteiligt. Die Form der reagierenden Zellen entspricht entweder der der normalen, zylindrischen oder polyedrischen Zellen der Epidermis, oder aber die pigmentbildende, fermenthaltige Zelle zeigt dendritischen Bau, d. h. sie sendet mehrere bis zahlreiche sich verzweigende und allmählich sich verjüngende Ausläufer aus, welche, in den Interzellulärspalten verlaufend, die benachbarten Zellen umspinnen und eine beträchtliche Länge erreichen. Wovon es abhängt, daß in einem Fall Zellen mit dendritischem Bau vorliegen, im andern die normal gestalteten, ist nicht ganz aufgeklärt. Es scheint dies z. T. am Grade der Fermentaktivität, z. T. auch an den individuellen Verhältnissen zu liegen.

Das durch fermentative Oxydation aus dem Dioxyphenylalanin gebildete Melanin (Dopamelanin) wird innerhalb der Zelle und ihren Ausläufern in gelöster Form oder als Granula abgelagert.

II. Eigene Untersuchungen.

Im Hinblick auf unsere Frage nach der biologischen Wirkung der Strahlen ist es nun ein besonders glücklicher Zufall, daß wir in die Lage versetzt sind, gerade die Funktion der Pigmentbildung zu verfolgen, denn gerade sie ist es, die nach allen Erfahrungen der Klinik und der Histologie am meisten und auffälligsten durch Strahlen beeinflußt wird, und zwar wird die Pigmentbildung nicht nur durch einzelne Strahlengattungen hervorgerufen, sondern sie ist ein allen gemeinsames, konstantes Symptom.

Auf Anregung von Bloch hin habe ich daher den Verlauf der physiologischen Pigmentbildung, resp. die Veränderungen des pigmentbildenden Ferments unter dem Einfluß strahlender Energie untersucht und zwar verfolgte ich die Wirkung der Quarzlampen-, Thorium X- und Röntgenstrahlen auf die Haut von Meerschweinchen, Kaninchen und Menschen.

Methodik. Die Haut wurde zunächst den Strahlen ausgesetzt (näheres siehe Protokolle), der Reaktionsverlauf klinisch verfolgt, und je nachdem, in verschiedenen Intervallen ein Stückchen exzidiert und histologisch untersucht. Die Exzision wurde meist am Rand der bestrahlten Stelle so gelegt, daß das Stückchen zur Hälfte aus normaler, zur Hälfte aus bestrahlter Haut bestand, so daß beide im gleichen Schnitt verglichen werden konnten. Wenn dies nicht möglich war, wurde ein besonderes Stückchen Normalhaut exzidiert.

Die Hautstückchen wurden dann mit der Unterseite auf dünnes Papier aufgepreßt. Damit wurden sie in eine 2·5%ige Agarlösung gebracht, die durch Kochen von pulverisiertem Agar mit Wasser erhalten und auf Körpertemperatur abgekühlt worden war. Bei Zimmertemperatur erstarrt die Masse und umschließt das Stückchen fest, so daß es in Form eines Blockes herausgeschnitten werden kann. Der Klotz wird auf dem Gefriermikrotom festgefroren, so daß die Epidermis gegen das Messer schaut und die Längsrichtung des Stückchens in einem schrägen Winkel von der Schneide getroffen wird. Nach Durchfrieren des Klotzes kann man auf diese Weise Schnitte von 15 μ Dicke erhalten, an denen sich die histologischen Verhältnisse recht gut beurteilen lassen. Die Schnitte werden in einer Schale mit Wasser aufgefangen und breiten sich darin gut aus. Für unsere Zwecke wurde ein Teil davon direkt auf Objektträger aufgezogen und nach dem Antrocknen als sog. Nativschnitte zu den gewöhnlichen Färbungen benützt. Andere Schnitte wurden auf 24 Stunden in kleine Gefäße mit optisch aktiver oder racemisch 1‰iger Dopalösung gebracht, z. T. bei Brutschrank, z. T. bei Zimmertemperatur, parallel mit einigen Schnitten in physiologischer Kochsalzlösung als Kontrollen. Nach 24 Stunden wurden die Dopaschnitte in Wasser abgespült, auf Objektträger aufgezogen und nach dem Trocknen farblos oder nach Kontrastfärbung in Kanadabalsam eingeschlossen.

Die erhaltenen Befunde seien nun in den folgenden Protokollen mitgeteilt.

I. Quarzlampenbestrahlungen.

Diese erfolgten in der Weise, daß die Haut durch ein mit einem Ausschnitt versehenes schwarzes Papier bedeckt wurde, so daß nur die dem Ausschnitt entsprechende



Stelle exponiert, die übrige Haut geschützt war. Die Reaktionen traten auf diese Weise sehr scharf umschrieben hervor. Die Intensität der Bestrahlung ist in den Protokollen angegeben:

A. Meerschweinchen:

Versuch 1. Meerschweinchen 4: An der Grenze zwischen schwarzer und weißer Rückenhaut wird ein Viereck so bestrahlt, daß es zur Hälfte aus schwarzer, zur Hälfte aus weißer Haut besteht.

12./IV. 7 Uhr M. 1. Bestrahlung 5 Min. 10 *cm* Abstand.
6 Uhr A. keine Reaktion der Haut, 2. Bestrahlung.
13./IV. 8 Uhr M. Haut schwach gelblich, 3. Bestrahlung.
14./IV. 8 Uhr M. ebenso, 1. Exzision.
16./IV. 8 Uhr M. Haut gelblich, etwas schuppend.
17./IV. 8 Uhr M. ebenso, 2. Exzision.
26./IV. Schuppen abgestoßen, weiße Haut nicht verändert, die schwarze erscheint dunkler als die nicht bestrahlte Umgebung. 3. Exzision.

Histologie:

Normalhaut. Nativ: Die, weißer Haut entsprechende Schnitthälfte enthält in der Epidermis stellenweise feinste, grauschwarze Pigmentkörner, meist diffus eingelagert, selten in ganz feinen Verästelungen angeordnet. Starke Pigmentierung zeigen die Haare. Die kräftigen Haarpapillen enthalten das Pigment in Form schwarzer Körner und Stäbchen in den Wurzeln, im Bulbus und in der äußern Wurzelscheide. Diese Körner liegen in den Wurzeln in dichten Längsstreifen, die bei lufthaltigen Haaren zu Querstreifen umgelagert werden. Gegen den Bulbus zu gehen sie über in die hier sowohl ganz diffus zerstreuten als auch in zahllosen kleinen runden und strichförmigen Häufchen konglomerierten Pigmentkörner. In den Wurzelscheiden liegen die Körner z. T. diffus eingelagert, z. T. in sternförmigen Zellen und ihren Ausläufern, die in der äußersten Schicht der Wurzelscheide gelegen sind und sie wie ein Netzwerk umgeben. In den jungen Haarfollikeln liegt das gleiche schwarzgraue Pigment, z. T. diffus zerstreut, z. T. in kleinen Häufchen agglomeriert. In gleicher Weise liegt es in den Bälgen ausfallender Haare, doch ist es hier mehr gelbbraun.

Unna-Pappenheim: Schwarze und weiße Hälfte zeigen gleiche Verhältnisse. Epidermis ziemlich schmal, 2—3 Zellagen breit. Die Zellen sind von mittlerer Größe, nicht scharf von einander abgesetzt. Ihr Protoplasma ist homogen, blaßrosa, der Kern grünlichblau, ziemlich groß, bläschenförmig, mit netzförmigem Chromatin und 2 intensiv roten Kernkörperchen. Stratum granulosum breit, Zellen flachgedrückt, durchsetzt von massenhaft intensiv roten Keratohyalinkörnern. Hornschicht farblos ziemlich breit. Die Haare sind z. T. kräftige Papillenhaare von normalem Bau, z. T. ausfallende alte, mit kollabierenden Follikeln, z. T. junge



noch undifferenzierte Haarfollikel. In den Haarbulbi fallen namentlich die kräftigen Zellen mit bläschenförmigem Kern und intensiv roten Kernkörperchen auf. Die Kutis zeigt einen sehr zellreichen Papillarkörper mit spindeligen und rundlichen Kernen, einzelnen Lymphozyten und polymorphkernigen Leukozyten. Das Pigment liegt in der Epidermis des schwarzen Teils als feine schwarze Punkte und Stäbchen streckenweise in die gewöhnlichen Zellen der Basal- und Stachelschicht diffus eingestreut. Außerdem sieht man es hie und da noch in einer spindeligen oder sternförmigen Zelle mit verzweigten Ausläufern, deren Leib und Ausläufer es dicht erfüllt, so daß der Kern nur als blasse Vakuole durchschimmert. In den Haaren ist das Pigment wieder gleich angeordnet wie im Nativschnitt, in Längsreihen in den Wurzeln, diffus und zu Häufchen konglomeriert in den Bulbuszellen, besonders der oberen zwei Drittel des Bulbus, diffus in den gewöhnlichen Zellen der äußeren Wurzelscheide, und in verzweigten Zellen ihrer außersten Schicht. Die Kutis ist pigmentfrei.

Dopa opt. aktiv Z. T.: Weiße Hälfte farblos. In der schwarzen Hälfte (Fig. 1) findet sich das gleiche Pigment wie nativ, die Körner sind aber etwas dunkler gefärbt, besonders in den Bulbi. Außerdem zeigen infolge der Dopareaktion die verzweigten Pigmentzellen der Epidermis und der äußeren Haarwurzelscheiden eine diffuse Schwarzgraufärbung, die sich auch auf ihre nächste Umgebung erstreckt. Ebenso sind die Bulbi neben der intensiveren Schwarzfärbung ihrer Pigmentkörner diffus grauschwarz bis intensiv schwarz gefärbt, so daß manche als kompakte schwarze Kolben hervortreten. Die Bindegewebsfasern der Kutis sind gelbbraun gefärbt. Zwischen ihnen liegen, besonders im Papillarkörper, reichlich kleine, rundliche, graue bis schwarze, und einzelne größere, tiefschwarze, spindelige bis sternförmige, unscharfe Flecken.

Dopa-Unna-Pappenheim: Die durch Dopa bedingten Dunkelfärbungen lassen sich hier deutlicher lokalisieren. In der Epidermis und in den Wurzelscheiden ist es das Protoplasma der verzweigten und der sie umgebenden gewöhnlichen Epithelzellen. Ebenso ist das Protoplasma der Bulbuszellen diffus grau bis schwarz verfärbt. Die Kerne zeigen nirgends eine Reaktion. In der Kutis entsprechen die kleinen grauen Zellen polymorphkernigen Leukozyten mit diffus grauem bis schwarzem, schwarzgekörntem Protoplasma. Die größeren Flecke lassen sich wegen ihrer intensiven Färbung nicht näher bestimmen,

scheinen aber Leukozytenagglomerate zu sein. Die Zellen mesodermaler Natur und die Haarpapillen geben keine Spur von Reaktion.

1. Exzision, 2 Tage nach der ersten Bestrahlung.

Nativ: Weiße Hälfte farblos, schwarze wie im Normalschnitt.

Unna-Pappenheim: Die Epidermis ist weitgehend verändert. Im schwarzen Teil ist sie verbreitert, die Zellen sind etwas gequollen, undeutlich, die Kerne vergrößert, blaß, Nukleolen deutlich. Das Zellgefüge ist durch zahllose spalten- und bläschenförmige. z. T. sehr große Exsudatlücken ganz unregelmäßig geworden. Das Pigment liegt ausschließlich über diesen vakuolisierten Schichten im Bereich des Stratum granulosum, in einer homogenen, rosagefärbten Zone, der stellenweise noch farblose homogene Hornschicht aufliegt. Im weißen Teil ist die Entzündung noch weiter fortgeschritten, und die Epidermis in toto von der Kutis abgehoben, so daß dieser nur noch einzelne Basalzellen aufsitzen. Die Haare zeigen in beiden Teilen keine Veränderung. Die Kutis zeigt im Papillarkörper stark vermehrten Gehalt an Spindelzellen und polymorphkernigen Leukozyten, besonders an der Epithelgrenze. Die Gefäße sind nicht erweitert. Pigment fehlt ganz in der Kutis.

Dopa opt. aktiv Z. T. (Abbild. 2): Weiße Hälfte farblos. Die schwarze Hälfte zeigt in der Epidermis das gewöhnliche Pigment, stellenweise etwas tiefer schwarz, außerdem aber in ihrer Basalschicht große polymorphe, tiefschwarze, unscharf begrenzte, in ziemlich regelmäßigen Abständen nebeneinander liegende Flecken. Bei stärkerer Vergrößerung entsprechen diese einer oder mehreren, dicht beisammen liegenden, mit tiefschwarzen Dopamelaninkörnern prall erfüllten Epithelzellen, deren nächste Umgebung ebenfalls grauschwarz tingiert ist. Einzelne der Zellen lassen Ansätze zur Ausläuferbildung erkennen. In den jüngeren Haarwurzeln sind die Pigmentkörner intensiv schwarz gefärbt, die dazugehörigen Bulbi bilden durch die diffuse Färbung des Zellprotoplasmas eine kompakte tiefschwarze Masse. In den Wurzelscheiden sind die verzweigten Zellen prall erfüllt mit tiefschwarzen Körnern, der Kern schimmert als Vakuole durch, die nächste Umgebung der Zellen ist diffus grauschwarz tingiert. Nicht verändert haben sich das gelbbraune Pigment der alten Haare und die diffus eingestreuten Körner der Haarwurzelscheiden.



Die Kutis zeigt gelbgrau gefärbte Bindegewebsfibrillen und wenig zahlreiche, grau bis schwarz gefärbte polymorphkernige Leukozyten eingelagert.

2. Exzision: 5 Tage nach der ersten Bestrahlung.

Nativ: Weiße Hälfte farblos. In der schwarzen Hälfte enthält die Epidermis sehr reichlich grauschwarze Pigmentkörner, die sowohl ganz diffus in ihr zerstreut, als auch in zahllosen kleinen, punkt- und strichförmigen Gruppen angehäuft sind. In der Basalschicht sind sie ferner in besonderen, charakteristischen Zellen dicht gelagert. Es sind dies große, in unregelmäßigen Abständen nebeneinander liegende Zellen mit ziemlich großem, ovalem Leib, von dem aus mehrere winklig, horizontal verlaufende und sich verzweigende Fortsätze ausgehen. Der Kern ist zentral als durchscheinende, ovale Vakuole erkennbar, sonst sind Zelleib und Ausläufer aufs dichteste besetzt von kleinen, braunschwarzen Pigmentstäbchen, d. h. man sieht eigentlich nur das Pigment in dieser Weise angeordnet, ohne Protoplasma erkennen zu können. Das Pigment der Haare zeigt dieselbe Verteilung wie normal, es ist etwas dunkler. Kutis pigmentfrei.

Unna-Pappenheim: Epidermis in ganzer Ausdehnung regeneriert von einer teils farblosen, homogenen, teils bläulich oder rötlichen streifigen Schuppe bedeck, in die zahllose Pigmentkörner, teils diffus, teils in Form kleiner Häufchen, eingestreut sind. Die Epidermis erscheint im weißen Teil schmal. Ihre Zellen liegen flach gedrückt, eng beisammen. Das Protoplasma ist blaßrosa, der Kern flachoval bis spindelig und enthält 1—2—3 deutliche Nukleoli. Im schwarzen Teil ist die Epidermis breit, mit großen, polygonalen, undeutlich abgrenzbaren Zellen, mit blaßrosa Protoplasma und bläschenförmigem Kern. In den basalen Kernen sind die Pyroninkörperchen eben erkennbar, in den höheren Schichten sind sie groß und deutlich. Das Stratum granulosum ist breit, aus flachen, rhombischen, reichlich pyroninrote Keratohyalinkörner enthaltenden Zellen zusammengesetzt. In vielen Zellen der untern Schichten sieht man das gewöhnliche, braunschwarze Körner- und Stäbchenpigment. Daneben liegen an der Basis die verzweigten großen Zellen und ihre Ausläufer, vollgepfropft mit Pigmentkörnern. Die Haare sind sehr dicht pigmentiert, in gleicher Anordnung wie normal, etwas schwärzer. Die Kutis zeigt normalen Zellgehalt, kein Pigment.

Dopa opt. aktiv Z. T.: Weiße Hälfte farblos. In der schwarzen Hälfte sieht man zunächst der Epidermis aufgelagert die bereits erwähnte, mit reichlich gelbbraunen Pigmentkörnern beladene unveränderte Schuppe. In der Epidermis finden sich neben dem gewöhnlichen, etwas dunkler gefärbten Pigment der gewöhnlichen Epithelzellen basal große tiefschwarze, dicht nebeneinanderliegende flach-



ovale Flecken. Die meisten sind so intensiv schwarz, daß auch mit stärkster Vergrößerung keine Details sich erkennen lassen, einige weniger stark gefärbte jedoch zeigen auf dem grauschwarzen Grund einige schwarzgekörnte dichte Klümpchen und Verästelungen. Die Pigmentkörner der Haarwurzeln sind tiefschwarz gefärbt. Der unterste Teil der Wurzeln und die Bulbi präsentieren sich als tiefschwarze Kolben. Das diffus zerstreute Pigment der Wurzelscheiden ist unverändert graubraun, ihren verzweigten Pigmentzellen dagegen entsprechen teils tiefschwarze amorphe Flecken, teils grauschwarze Verfärbungen, denen die intensiv schwarz gekörnte Zelle aufliegt. In der Kutis findet sich, ziemlich gleichmäßig über weiße und schwarze Haut zerstreut, eine mittlere Zahl intensiv schwarz gefärbter, granulierter, polymorphkerniger Leukozyten.

3. Exzision, 14 Tage nach der ersten Bestrahlung.

Nativ: Weiße Hälfte pigmentlos. In der schwarzen Hälfte sind die unteren Schichten der Epidermis dicht besät mit kleinsten, diffus zerstreuten und in kleinsten Häufchen geballten, schwarzbraunen Pigmentkörnchen und Stäbchen, und durchsetzt von zahllosen längeren und kürzern bis linienförmigen Anhäufungen von Pigmentkörner, Querschnitten von Ausläufern der verzweigten Zellen. Hie und da sieht man auch den Leib einer solchen mit dem farblosen Kern. Die Haare stehen sehr dicht, meist sind es junge, noch undifferenzierte Follikel. Sie enthalten ihr reichliches schwarzbraunes Pigment sowohl diffus, als auch in dichten kleinen zahllosen Häufchen, die hie und da ausläuferartige kurze Ansätze zeigen. Die entwickelten Haare enthalten sehr reichlich intensiv schwarze Pigmentkörner, besonders in Wurzel und Bulbus. Die Kutis ist pigmentfrei.

Unna Pappenheim: Die Epidermis ist im ganzen Schnitt gleichmäßig breit, vielleicht etwas breiter als normal, mit polyedrischen bis flachen Zellen, deren blasses Protoplasma sie nicht voneinander abgrenzen läßt. Der Kern ist blaß und läßt keine Nukleolen erkennen. Schuppe abgestoßen. Im schwarzen Teile reichlich Pigment. Es erfüllt aufs dichteste die Epithelzellen teils diffus, teils kompakter und liegt zwischen ihnen dicht in den verzweigten Zellen und ihren Ausläufern. Dicht gehäuft, besonders perinukleär liegt das Pigment ferner in den Zellen der jungen Haarfollikel. Kutis von normalem Zellgehalt ohne Pigment.

Dopa opt. aktiv Z. T. (Abbildung 3): Weiße Hälfte farblos. In der Epidermis des schwarzen Teils sieht man basal eng gedrängt eine intensiv schwarzgekörnte, mit verzweigten, langen, ebenfalls schwarzgekörnten Ausläufern

versehene Zelle neben der andern. Ihre nächste Umgebung ist schwarzgrau verfärbt, so daß ein zusammenhängender grauschwarzer unscharfer Streifen sich basal hinzieht, dem die verzweigten Zellen einliegen. Sehr deutlich erkennt man die sternförmig verzweigten Zellen auf ihrem grauen Grunde an solchen Stellen, wo die Epidermis zufälligerweise im Schnitt flach getroffen worden ist (Abbild. 4). Man sieht hier, wie die Zellen flach der Kutis aufliegen und mit ihren horizontal verlaufenden Ausläufern ein förmliches Netzwerk bilden. Zwischen diesen Zellen liegt zerstreut braunschwarz das Pigment der gewöhnlichen Epidermiszellen. Das Pigment der Haare ist intensiver schwarz als nativ. Die jungen Haarfollikel zeigen in ihrem unteren Teile dazu noch eine diffuse Graufärbung aller ihrer Zellen, manche sind sogar, wie alle Bulbi so intensiv schwarz gefärbt, daß sie kompakte schwarze Kolben darstellen. In der Kutis liegen wenige schwarzgefärbte polymorphkernige Leukozyten.

Zusammenfassung: Nebeneinander gelegene weiße, weißbehaarte und grauschwarze, schwarzbehaarte Haut am Rücken eines Meerschweinchens wird in 12stündigem Intervall 3mal je 5 Min. auf 10 *cm* Abstand unter gleichen Bedingungen bestrahlt und 2, 5 und 14 Tage nach der ersten Belichtung exzidiert. Mikroskopisch zeigt die Haut stark entzündliche Veränderungen. Im schwarzen Teil sind die untern Zellen gequollen und von zahllosen Spalten und Vakuolen auseinander gedrängt, die oberen Zellreihen sind zu einer homogenen Schuppe verschmolzen. Im weißen Teil ist die gesamte Epidermis als Blase abgehoben. Die Kutis zeigt entzündliche Infiltration. Am fünften Tag ist die Epidermis bereits regeneriert, im weißen Teil noch etwas schmal. Nach 14 Tagen ist sie normal, ebenso die Kutis, die reichlich neugebildete Haarfollikel zeigt.

Das Pigment zeigt stets die gleiche Verteilung. In der weißen Haut fehlt es vollkommen, in der schwarzen Haut liegt es in der Epidermis und in den Haaren. Die Kutis ist stets pigmentfrei. Im Normalschnitt ist es ziem-



lich spärlich vorhanden. Am zweiten Tag wird es mit den durch die Entzündung sich abstoßenden Zellen nach oben in die Schuppe einbezogen. Am 5. Tag ist es deutlich vermehrt, es liegt z. T. in den gewöhnlichen Epithelzellen, z. T. dicht gehäuft in großen Zellen mit verzweigten Ausläufern, von denen im Normalschnitt selten eine zu sehen war, die aber jetzt zahlreich auftreten. In den Haaren ist das Pigment nicht vermehrt, aber etwas dunkler. Nach 14 Tagen ist die Pigmentierung der Epidermis noch stärker, die verzweigten Zellen sind noch zahlreicher. Die jungen Haarfollikel enthalten reichlich Pigment und auch die fertigen Haare sind dichter und dunkler pigmentiert.

Die Dopareaktion zeigt folgendes Verhalten:

In der weißen Haut findet sie sich überhaupt nie. In der schwarzen Haut tritt sie hauptsächlich auf in den verzweigten Zellen der Epidermis und den äußeren Haarwurzelscheiden und in den Zellen der Haarbulbi. In diesen normal schon ziemlich reichlich Pigment enthaltenden Zellen sieht man einmal stark vermehrte dicht gedrängte, intensiv schwarz gefärbte Granula (Dopamelanin), ferner aber auch eine diffuse Grauschwarzfärbung des Protoplasmas (diffuse Dopareaktion). Meist ist auch das Protoplasma der den verzweigten Zellen benachbarten Zellen gewöhnlichen Epidermiszellen diffus-grau verfärbt. Das fertige Pigment der oberen Zellagen und der alten Haarfollikel ist unverändert gelbbraun und klumpig.

Nach zwei Tagen ist die Dopareaktion auffallend vermehrt und verstärkt. Die Haarbulbi sind kompakt schwarz. An der Epidermisbasis treten, während das native Pigment noch keine Verstärkung zeigt, mehrere große, intensiv schwarze Flecken auf, die zunächst nichts genaueres erkennen lassen. Nach 5 Tagen aber zeigen sie zentral feine schwarz gekörnte Verästelungen. Nach 14 Tagen haben sie sich unter starker Vermehrung zu verästelten schwarzgekörnten, dicht nebeneinander liegenden Zellen differenziert. Auch nativ treten sie jetzt als stark pigmentierte Zellen hervor. Die diffuse



Reaktion ihres Protoplasmas ist nunmehr bereits zurückgegangen und die Zellen liegen einem nur noch schwach grau gefärbten Grund auf. Die Haarbulbi zeigen nach 14 Tagen noch dieselbe intensive diffuse Schwarzfärbung wie nach 2 Tagen.

In der Kutis finden sich außer den polymorphkernigen Leukozyten, deren Reaktion, wie Bloch gezeigt hat, auf den Gehalt an Phenolase zurückzuführen ist, keine reagierenden Zellen.

Versuch 2. Meerschweinchen 8. Grauschwarze Haut mit grauschwarzen Haaren vom Rücken.

2./V. 6 Uhr A. 1. Bestrahlung, 10 Min. 10 cm Distanz.
3./V. 8 Uhr M. 2. „ ebenso.
1 Uhr A. 3. „ „
6 Uhr A. Haut gelbrot, 1. Exzision.
4./V. 8 Uhr A. ebenso, 2. „
5./V. 4 Uhr A. Haut mehr graurot, beginnende Schuppenbildung, 3. Exzision.
8./V. 4 Uhr A. Haut graurot, Schuppung deutlich, 4. Exzision.
10./V. „ Zentrum der bestrahlten Stelle von einer grauen, fest zusammenhängenden Schuppe bedeckt, am Rand der Schuppe ist die Haut grauschwarz, dunkler als die Haut der weiteren Umgebung. 5. Exzision.
20./V. Vernarbt. Reste der bestrahlten Haut dunkler als die Umgebung.

Histologie:

1. Exzision, 24 Stunden nach der ersten Bestrahlung.

Nativ: Die vorliegende Haut enthält in der Epidermis ziemlich reichlich Pigment. In der bestrahlten Hälfte scheint es etwas lockerer, sonst gleich wie in der unbestrahlten. Es liegt zum Teil als feine Körner diffus, oder in kleinen Häufchen agglomeriert in den Epithelzellen, z. T. kompakter in den ziemlich zahlreichen, sternförmigen, verzweigten Zellen und ihren Ausläufern. Von Haaren sieht man einmal kräftige Papillenhaare mit schwarzen Pigmentkörnern in der Wurzel und in den, dicht damit beladenen Bulbuszellen. Ihre Haarwurzelscheiden zeigen ziemlich reichliches, gelbbraunes, in den gewöhnlichen Zellen eingelagertes, seltener in verzweigten Zellen liegendes Pigment. Daneben sieht man eine Anzahl ausfallender Haare und ihre kollabierten Haarbälge mit gelbbraunem, etwas verklumptem Pigment. Kutis pigmentfrei.

Unna-Pappenheim: Im unbestrahlten Teil zeigt die Haut völlig normale Verhältnisse. Die Zellen sind flach, etwas ungleich gefärbt. Das Protoplasma mancher ist ganz farblos, andere sind rosa, leicht flockig. Im Kern deutliche Pyroninkörnchen. Ziemlich reichlich Pigment. Im



bestrahlten Teil ist die Epidermis etwas verbreitert, ihre Zellen vergrößert, unscharf, mit blassem, bläschenförmigem Kern. Pigment ziemlich spärlich. In der Kutis, speziell im Papillarkörper reichliche Ansammlung polynukleärer Leukozyten, die stellenweise so dicht der Epidermis anliegen, daß diese nicht mehr von der Kutis abzugrenzen ist. Auch zwischen den Epithelzellen sieht man häufig eingewanderte Leukozyten.

Dopa racemisch Z. T.: Im unbestrahlten Teil zeigt die Epidermis eine mittlere Zahl flachliegender, schmaler, basaler schwarzer Spindel, in mehr oder weniger großen Abständen nebeneinander. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß sie den großen, mit Ausläufern versehenen und mit intensiv schwarzen Pigmentkörnern vollgepfropften Zellen entsprechen. Ihr Protoplasma und das der ihnen zunächstliegenden Zellen ist zudem diffus grauschwarz verfärbt, so daß die Verästelungen auf grauschwarzem Grund erscheinen. Die zwischen den Spindeln liegenden Zellen sind völlig farblos. Im bestrahlten Teil ist die Epidermis etwas alteriert und erscheint vakuolär. Man sieht auch in ihr noch 2—3 solcher schwarzer, allerdings nur kleiner Spindeln, neben reichlich schwarzgefärbten eingewanderten Leukozyten. Von den Haaren sind die Bulbi der Papillenhaare intensiv diffus schwarz gefärbt. Die Wurzeln sind unverändert. Die Kolbenhaare zeigen ihre gelbbraunen Pigmentkörner ohne Dopareaktion, ebenso die Wurzelscheiden, in denen nur hie und da eine verzweigte Zelle schwach diffus grau gefärbt ist. In der Kutis reichlich graue Leukozyten.

2. Exzision, 44 Stunden nach der ersten Bestrahlung.

Nativ: Pigmentverhältnisse wie im Normalschnitt.

Unna-Pappenheim: Unbestrahlter Teil o. B. Epidermis des bestrahlten Teils verbreitert, Struktur sehr undeutlich. Zellen groß, unscharf, rosa, manche mit scholligen roten Flecken. Kerne blaß mit undeutlichen Pyroninkörperchen. Stellenweise beginnt sich eine Schuppe aus farblosen, homogenen, mit den Kernen eingewanderter Leukozyten durchsetzten Lamellen zu bilden. Die Basalzellen enthalten hie und da etwas Pigment. Die Kutis ist noch sehr zellreich, enthält aber weniger Leukozyten.

Dopa racemisch Z. T.: Unbestrahlter Teil wie oben. In der Epidermis des bestrahlten Teils finden sich gar keine grauen oder schwarzen Flecken mehr. Nur in der Schuppe sieht man noch stellenweise eine durch die

eingewanderten, graugefärbten Leukozyten bedingte Reaktion.

3. Exzision, 3 Tage nach der ersten Bestrahlung.

Nativ: Unbestrahlte Hälfte o. B. Die bestrahlte von einer breiten, mit Pigmentkörnern beladenen Schuppe bedeckt, Epidermis selbst farblos.

Unna-Pappenheim: Im bestrahlten Teil ist die Epidermis wieder vollkommen regeneriert. Ihre Zellen stehen sehr dicht und etwas unregelmäßig. Das Protoplasma ist im allgemeinen nicht tingiert, nur hie und da sieht man eine Zelle rosa gefärbt wie im Normalteil, wo ihr Protoplasma öfters etwas schollig aussieht. Die Kerne sind sehr blaß, meist länglich. Kernkörperchen meist nicht sichtbar, hie und da aber recht deutlich. Über der Epidermis liegt eine, reichlich Pigmentkörner und Infiltrationszellen enthaltende Kruste. Basal findet sich nur sehr wenig körniges Pigment in einzelnen Zellen.

Dopa racemisch Z. T.: In beiden Hälften Epidermis ohne Reaktion, Bulbi nur blaßgrau. In der Kutis graue Leukozyten.

4. Exzision, 6 Tage nach der ersten Bestrahlung.

Nativ: Unbestrahlter Teil wie oben. Im bestrahlten Teil ist die Epidermis farblos, nur in einigen Basalzellen sieht man etwas Pigmentkörnchen und selten einige in feinen Verästelungen angeordnete Pigmentkörner. Aufliegende Schuppe sehr dicht pigmentiert. An der Grenze zwischen bestrahltem und unbestrahltem Teil scheint das Pigment in einer schmalen Zone vermehrt. Die ganze Epidermis ist hier von feinen Pigmentkörnern diffus durchsetzt, an der Basis sind diese außerdem auch fleckweise gehäuft, und ferner in verzweigten Zellen und Ausläufern dicht gelegen, Haare wenig pigmentiert.

Unna-Pappenheim: Unbestrahlter Teil normal. Die Epithelzellen des bestrahlten Teils sind sehr blaß, kaum tingiert. Kerne blaß, ohne deutliche Kernkörperchen. Die Haare sind meist junge Follikelhaare.

Dopa racemisch Z. T.: Epidermis im ganzen farblos. Das diffuse fertige Pigment nicht dunkler. Basal findet man wieder die grauen Spindeln, je nach der Zone etwas verschieden eingelagert. Im unbestrahlten Teil liegen sie wie gewöhnlich in etwas unregelmäßigen Abständen in mittlerer Zahl, im bestrahlten sieht man nur 2—3, durch weite farblose Zwischenräume getrennte, in der Zwischenzone dagegen sind sie dicht nebeneinander gelagert. Bei stärkerer Vergrößerung bestehen sie im unbestrahlten Teil aus intensiv schwarz gekörnten Verästelungen auf dem grauen Grunde der umgebenden, diffus grau ge-



färbten Zellen. In den andern zwei Zonen sieht man nur einen dunkelgrauschwarzen Fleck mit undeutlichen, intensiv schwarzen zentralen Verästelungen. Die Haare sind meist junge Follikel mit diffus grau bis schwarz gefärbten untern Enden. In der Kutis des bestrahlten Teils immer noch zahlreiche, intensiv schwarz gefärbte Leukozyten.

5. Exzision, 8 Tage nach der ersten Bestrahlung.

Es finden sich die gleichen Verhältnisse wie im vorhergehenden Stadium. Die Pigmentierung ist noch etwas stärker. In der Zwischenzone finden sich reichlich verzweigte Pigmentzellen. Auch in den jungen Haarfollikeln sind reichlich, mit kurzen Ausläufern versehene Pigmentzellen aufgetreten. Im Dopaschnitt finden sich an der Epidermisbasis reichlich schwarze Spindeln. Sie bestehen aus intensiv schwarz gekörnten, verzweigten Zellen auf grauschwarzem Grund. Diffus grauschwarz sind auch die jungen Haarfollikel. In der Kutis immer noch zahlreiche graue polymorphkernige Leukozyten, nie aber Pigment.

Zusammenfassung: Eine Quarzbestrahlung von dreimal 10 Min. auf 10 *cm*, Abstand ergibt auf grauschwarzer, schwarzhaariger Meerschweinchenhaut nach 44 Stunden eine starke Entzündung. Kutis und Epidermis werden ödematös und von zahlreichen Leukozyten durchwandert. Die Zellen der Epidermis liegen sehr unregelmäßig, färben sich kaum mehr und stoßen sich sehr rasch nach oben ab unter Schorfbildung. Nach 6 Tagen ist die Struktur wieder regelmäßig, die Zellen färben sich aber immer noch schlecht. Um diese Zeit treten ziemlich reichlich neue Haare auf.

Das Pigment, das im Normalschnitt in der gewöhnlichen Verteilung ziemlich reichlich vorhanden ist, wird durch die Entzündung mit den Zellen abgestoßen und geht in die Schuppe über. Die regenerierte Epidermis bleibt bis zum 6. Tage pigmentlos, dann treten wieder einzelne Körner in den gewöhnlichen Zellen und in einzelnen feinen Verästelungen auf. Zugleich tritt am Rand der bestrahlten Haut, der nie ganz scharf abgedeckt werden konnte, und so eine geringere Strahlenintensität erhalten hatte, vermehrt Pigment in den gewöhnlichen Zellen und in verzweigten auf. Die neugebildeten Haarfollikel enthalten reichlich Pigment. Die fertigen Haare am 8. Tag sind viel intensiver pigmentiert als normal.

Die Dopareaktion ergibt wieder sowohl eine diffuse Schwarzfärbung des Zellprotoplasmas der verzweigten Zellen der Epidermis und der äußern Wurzelscheiden mit leichter Graufärbung des Protoplasmas auch der ihnen zunächst liegenden gewöhnlichen Zellen und eine intensive diffuse Schwarzfärbung der Haarbulbi, als auch vermehrtes Auftreten intensiv schwarzer Granula in den verzweigten Zellen. In der unbestrahlten Haut sind die Melanoblasten in mittlerer Menge vorhanden. Im bestrahlten Teil schwindet zunächst mit dem Pigment auch die Dopareaktion vollkommen aus der Epidermis. Erst am 6. Tag treten 1—2 schwarze Flecken wieder auf, zur Zeit da auch im Nativschnitt einzelne Pigmentkörner sichtbar werden. Auch am 8. Tag sind die reagierenden Zellen noch spärlich, wie wenn die intensivere Bestrahlung eine Schädigung der Zellen in dieser Hinsicht hinterlassen hätte. Dafür treten die schwarzen Flecken am Rand der bestrahlten Partie, der weniger stark belichtet worden ist, sehr zahlreich auf und differenzieren sich rasch in verzweigte Zellen mit grauschwarzem Hof.

Die Haarbulbi zeigen stets diffuse Schwarzfärbung ihrer Zellen. Die am 6. Tag deutlichen jungen Follikel geben eine kräftige Dopagraufärbung; nativ enthalten sie nur vereinzelte Pigmentkörner, so daß hier sehr deutlich die Dopa-Reaktion dem Auftreten von Pigment vorhergeht. Am 8. Tag ist dann das Pigment bereits reichlich in ihnen enthalten. In der Kutis reagieren keine Zellen außer den polymorphkernigen Leukozyten.

Versuch 3. Meerschweinchen 5. Schwarze, schwarzbehaarte Haut vom Rücken.

15./IV. Exzision eines Stückchens Kontrollhaut.
17./IV. 8 Uhr M. 1. Bestrahlung, 5 Min. 10 *cm* Distanz.
11 Uhr 2. „ ebenso
2 Uhr A. 3. „ „
5 Uhr A. 4. „ „
18./IV. 8 Uhr M. Haut gelblichrot, 5. Bestrahlung, ebenso.
3 Uhr A. „ 6. „ „
7 Uhr A. „ 7. „ „

19./IV. 8 Uhr M. Haut graugelb, 8. Bestrahlung.
20./IV. ebenso, Andeutung kleiner Schuppen. 9. Bestrahlung.
22./IV. „ stärkere Schuppenbildung. 10. „
23./IV. Es beginnt sich eine zusammenhängende festhaftende Schuppe zu bilden. An ihrem Rand zeigt die Haut einen dunkelgrau gefärbten schmalen Saum.
26./IV. Die Schuppe läßt sich stellenweise aufheben. Haut darunter weißrötlich. Haut in der nächsten Umgebung der Schuppe dunkelgrau. 1. Exzision.
29./IV. Schuppe im Abstoßen, Haut darunter graurötlich. 2. Exzision.
1./V. Schuppe fast ganz abgeschilfert, Haut im Zentrum grauschwarz mit schwarzem Saum. 3. Exzision.

Histologie:

Normalhaut, Nativ: Entspricht den früheren Befunden. Epidermis stark pigmentiert, mit sehr reichlich, diffus bis in die Hornschicht gestreuten braunschwarzen Körnern und mit einem fast zusammenhängenden Band basaler, dichtbeladener, längs und quergetroffener Ausläufer von verzweigten Zellen. Papillenhaare kräftig, mit ziemlich reichlich schwarzbraunen Pigmentkörnern in den Wurzeln und besonders den Bulbi, in denen sie sowohl diffus, wie auch fleckweise gehäuft liegen, so daß ein scheckiges Bild entsteht. In den äußern Wurzelscheiden liegt wenig gelbes Pigment diffus eingestreut, verzweigte Pigmentzellen sind selten. Kolbenhaare sieht man wenige, schmal, etwas geschlängelt, mit gelbbraunem, scholligem Pigment. Kutis pigmentfrei.

Unna-Pappenheim: Normale Meerschweinchenhaut, Kutis reich an spindeligen Kernen.

Dopa opt. akt. Z. T.: In der Epidermis sieht man basal ziemlich reichlich in unregelmäßigen Abständen neben einander gelegene, flache, schmale, grauschwarze Spindeln, deren Zentrum bei starker Vergrößerung einer verzweigten, intensiv schwarzgekörnten Zelle auf dem grauschwarzen Grund der umgebenden, diffus grauschwarz gefärbten Epidermiszellen entspricht. Das übrige Pigment nicht dunkler, ebensowenig das der Haarwurzelscheiden, dagegen sind die Pigmentkörner der Papillenhaare intensiver schwarz gefärbt, ebenso die der Bulbi. In letzteren ist außerdem auch das Protoplasma der einzelnen Zellen intensiv schwarz, so daß sie einen kompakten schwarzen Kolben darstellen. In der Kutis findet sich eine mittlere Zahl schwarzgrauer rundlicher bis sternförmiger Zellen, die bei stärkerer Vergrößerung polynukleären Leukozyten,

mit grauem Protoplasma, schwarzen Granula und diffusem grauem Hof entsprechen.

1. Exzision, 9 Tage nach der 1. Bestrahlung.

Nativ: unbestrahlter Teil gleich wie die Kontrollhaut. Im bestrahlten Zentrum Pigmentkörner hauptsächlich in den aufgelagerten Schuppen, basal nur in vereinzelten verzweigten Zellen. Im makroskopisch grauschwarzen Randsaum basal zahllose Quer- und Längsschnitte durch Ausläufer verzweigter Pigmentzellen. Daneben ziemlich reichlich diffus und in Häufchen in den gewöhnlichen Zellen eingelagertes Pigment. Haare intensiv schwarz, viel dichter pigmentiert als normal. Die Wurzelscheiden enthalten wenig Pigment.

Unna-Pappenheim: Epidermis stark verbreitert, Zellen groß polyedrisch, undeutlich abgegrenzt. Protoplasma rosa etwas krümelig. Kerne groß bläschenförmig vielfach mit Vakuolen. Pyroninkörperchen meist deutlich 2—3 in einem Kern. Strat. granulosum und corneum breit überlagert von einer lamellösen kernhaltigen Schuppe. Kutis zellreich, mit polymorphkernigen Leukozyten, aber deutlich von der Epidermis abgegrenzt. Es finden sich in ihr eine Anzahl junger Haarfollikel mit reichlich schwarzem Pigment, vorwiegend in verzweigten Zellen.

Dopa racemisch Z. T. Epidermis breit, farblos, von einer breiten, an den exsudatzellhaltigen Partien intensiv schwarz gefärbten Schuppe bedeckt. Basal im bestrahlten Teil einige schwarzgraue Spindeln mit schwarz pigmentierten verzweigten Zellen im Zentrum auf dem grauen Hof der umgebenden Zellen. Am Randsaum bilden diese ein zusammenhängendes schwarzes Band. Die jungen Haarfollikel intensiv schwarz gefärbt, das Pigment ihrer verzweigten Zellen vermehrt und dunkler als normal. Wurzelscheiden pigmentarm. In der Kutis reichlich schwarz gefärbte polymorphkernige Leukozyten.

2. Exzision. 12 Tage nach der 1. Bestrahlung.

Nativ: Pigmentverteilung wie oben. Die verzweigten Zellen sind noch zahlreicher als früher. Im bestrahlten Zentrum liegen sie jetzt locker Zelle neben Zelle. Im Randsaum bilden sie mit ihren Ausläufern ein dichtes Filzwerk. Die Haare sind sehr dicht, intensiv schwarz pigmentiert. Wurzelscheiden wenig pigmenthaltig.

Unna-Pappenheim: Epidermis annähernd normal. Zellen flachliegend, Protoplasma meist blaß, selten rötlich, leicht flockig. Kerne gut gefärbt meist mit 1—2 Kernkörperchen. Auch in den gewöhnlichen Zellen des bestrahlten Teils bereits reichlich Pigmentkörner. Haare o. B.

Dopa racemisch Z. T.: Pigment der verzweigten Zellen schwärzer als Nativ, das übrige unverändert. Die den verzweigten Zellen zunächstliegenden Epithelien sind



grauschwarz verfärbt, so daß ein zusammenhängender grauschwarzer Streifen an der Epidermisbasis sich hinzieht. Haarbulbi diffus schwarz. Wurzelscheiden pigmentarm. In der Kutis wenige graue Leukozyten.

3. Exzision 14 Tage nach der 1. Bestrahlung (Fig. 5). Dasselbe Bild wie bei 2. Die gewöhnlichen Zellen des bestrahlten Teils stärker pigmentiert, Haarfollikel zu neuen, dünnen, intensiv schwarz pigmentierten Haaren differenziert. Wurzelscheiden mit ziemlich reichlich verzweigten Pigmentstellen. Im Dopaschnitt tritt hauptsächlich die granuläre Form der Reaktion in den Vordergrund, indem die verzweigten Zellen und die Bulbi massenhaft schwarze Körner enthalten, während das Protoplasma nur diffus schwach grau gefärbt ist. In den alten Haarfollikeln gibt das Pigment keine Reaktion.

Zusammenfassung: Schwarzgraue, schwarzbehaarte Rückenhaut wird in verschiedenen Zeitabständen 10 mal je 5 Minuten auf 10 *cm* Distanz bestrahlt und 9, 12 und 14 Tage nach der 1. Bestrahlung exzidiert. Mikroskopisch ist nach dieser Zeit die Epidermis noch etwas breit, sonst aber normal. Haare sind ziemlich reichlich neue aufgetreten und nach 14 Tagen bereits differenziert. Das Pigment ist im stark bestrahlten Zentrum vermindert, am 9. Tag nur in wenigen verzweigten Zellen enthalten, doch vermehren sich diese bis zum 14. Tag rasch. Auch in den gewöhnlichen Zellen tritt es dann vermehrt wieder auf. An der weniger intensiv bestrahlten Randzone sind sowohl die verzweigten Pigmentzellen, als das Pigment der gewöhnlichen Zellen enorm vermehrt. Die Haare sind nach 12 Tagen viel intensiver schwarz und dichter pigmentiert als normal. Die Kutis ist stets frei von Pigment.

Die Dopareaktion fällt stark positiv aus und zwar wieder in denselben Zellen wie früher, den Melanoblasten der Epidermis und der Wurzelscheiden und in den Zellen der Haarbulbi. Sie findet sich dort sowohl in granulärer Form als zahlreiche schwarze Körner, als auch in diffuser, als Schwarzfärbung des Protoplasmas dieser Zellen sowohl, wie der ihnen benachbarten gewöhnlichen Epidermiszellen. In der Kutis färben sich die Leukozyten grauschwarz, sonst geben keine Zellen eine Reaktion. Durch die

zahlreichen eingewanderten Leukozyten wird auch die aufgelagerte Schuppe schwarz verfärbt.

Versuch 4. Meerschweinchen 7. Gelbe Haut mit gelben Haaren.

29./IV. 11 Uhr M. 1. Bestrahlung, 10 Min. 10 *cm* Distanz.
6 Uhr A. 2. „ ebenso.
30./IV. 8 Uhr M. Haut schwach gelblichrot.
1./V. 11 Uhr M. Ebenso, 1. Exzision.
3./V. „ Haut gelblichbraun mit rötlichem Ton, es beginnen sich festhaftende graue Schüppchen zu bilden. 2. Exzision.
5./V. „ Gelblichgraue Verfärbung, leichte Schuppenbildung. 3. Exzision.
10./V. „ Grauweiße Schuppe auf gelber Haut. 4. Exzision.
20./V. „ Bestrahlte Stelle ohne Farbveränderung.

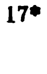
Histologie:

1. Exzision, 2 Tage nach der Bestrahlung.

Nativ: Epidermis im ganzen Schnitt farblos. Selten sieht man etwa eine kleine, aus feinsten Ausläufern bestehende mit feinsten braunen Pigmentkörnern besetzte Zelle. Die Haare enthalten vielfach feine, gelbe Pigmentkörner, in den Zellen mancher Bulbi sogar gehäuft. In den Wurzelscheiden sieht man hie und da eine mit denselben Körnern beladene Zellen.

Unna-Pappenheim: Unbestrahlter Teil: Epidermis wie gewöhnlich mit stellenweise flach liegenden, stellenweise polygonalen Zellen mit gut gefärbtem Protoplasma und Kern und wenig deutlichen Nukleolen. Stratum granulosum schmal. Ziemlich starke Hornschuppen. Kutis o. B. Bestrahlter Teil: Epidermis schlecht erhalten, die Zellen flachliegend, zu einer ziemlich homogenen, rosagefärbten Schicht verschmolzen, mit undeutlichen, schwach gefärbten Kernen, von einzelnen Leukozyten durchsetzt und gegen die Kutis schlecht abgrenzbar. Am Rand des bestrahlten Teils sind die unteren Schichten noch besser erhalten, die Zellen polygonal, vergrößert mit vergrößertem, bläschenförmigem, blassem Kern mit 2—3 deutlichen Pyroninkörperchen. Das Protoplasma ist blaßrosa, hie und da stärker rot, flockig. Basal sieht man in einigen wenigen Schnitten etwa eine sternförmige, mit kurzen feinen Ausläufern versehene, spärliche braungelbe Pigmentkörner enthaltende Zelle. Kutis von einigen Leukozyten infiltriert. Die Haare enthalten in beiden Teilen das erwähnte gelbe Pigment, diffus in Wurzel und Schaft, gehäuft in den Zellen der Bulbi und einzelnen Zellen der Wurzelscheiden.

Dopa racemisch Z. T.: Epidermis im ganzen farblos, nur in der Randzone der belichteten Partie sieht man basal in einzelnen Schnitten eine zierliche, sternförmige, mit kurzen Ausläufern versehene, mit locker-





liegenden, feinen, schwarzen Körnern beladene Zelle. Ihr Protoplasma, wie das der umliegenden Zellen ist schwach grau gefärbt, so daß die Körner auf grauem Grunde liegen. Die Haarwurzeln und Bulbi enthalten das erwähnte gelbe, mit Dopa unveränderte Pigment. Die Zellen letzterer sind aber diffus mehr oder weniger intensiv grau bis schwarz gefärbt. In der Kutis ziemlich reichlich schwarze, polymorphkernige Leukozyten.

2. Exzision, 4 Tage nach der ersten Bestrahlung.

Nativ: Wie 1. Exzision.

Unna-Pappenheim: Unbestrahlter Teil normal. Im bestrahlten Epidermis regeneriert. Zellen nicht abgrenzbar, groß, Protoplasma rötlich, Kern blaß, groß, mit sehr deutlichen Kernkörperchen.

Dopa: wie 1. Exzision.

3. Exzision, 6 Tage nach der ersten Bestrahlung.

Nativ: Unbestrahlte Hälfte wie oben. In der bestrahlten Hälfte finden sich an der Basis der Epidermis in fast zusammenhängender Linie nebeneinander flachliegende, mit braunschwarzen Pigmentkörnern beladene und mit horizontalen Ausläufern versehene Zellen, zwischen denen hie und da noch diffus etwas feinstes, staubförmiges Pigment zerstreut ist. Haare wie oben.

Unna-Pappenheim: Epidermis normal, mit etwas breiter Hornschicht und der nativ beschriebenen Pigmentierung. Die Kutis enthält ziemlich reichlich junge Haarfollikel, von denen einige wenige, in einzelnen Zellen einige gelbbraune Pigmentkörner enthalten. Die Zellen der Haarbulbi zeigen in ihren Kernen auffallend deutliche Pyroninkörner, keine im Protoplasma.

Dopa racemisch Z. T.: Unbestrahlter Teil wie oben. Im bestrahlten liegen an der Basis der Epidermis nebeneinander zahlreiche flache schwarze Spindeln. Bei starker Vergrößerung lassen sich zentral intensiv schwarze, in Klümpchen und kleinen Verästelungen angeordnete Dopapigmentkörner erkennen, die der diffus schwarzen Verfärbung des Protoplasmas aufliegen. Die Haarbulbi zeigen die gleiche diffuse Grauschwarzfärbung wie oben. Die jungen Follikel sind noch farblos.

4. Exzision, 11 Tage nach der Bestrahlung.

Nativ: Wie oben, die verzweigten Zellen sind etwas zahlreicher. In den zwischenliegenden Zellen reichlicher diffus und häufchenweise angedornetes Pigment.

Dopa racemisch Z. T.: Die verzweigten Zellen treten intensiv schwarz gekörnt stärker hervor. Sonst wie oben.



Zusammenfassung: Gelbe gelbbehaarte Rückenhaut eines Meerschweinchens wird zweimal je 10 Min. auf 10 *cm* Distanz bestrahlt. Es entsteht eine gelb-graurötliche Verfärbung, die unter Schuppung verschwindet.

Mikroskopisch sind die Epidermiszellen am zweiten Tag undeutlich, verwaschen, am 4. Tag bereits restituiert, groß, blaß, am 6. Tag normal. Die Nukleoli sind stets sehr deutlich, nur im Kern gelegen. Pigment findet sich als gelbe Körner in den Haaren und als feinste braune Granula in seltenen, feinen verästelten Zellen. Am 6. Tag ist die Epidermis des bestrahlten Teils basal besetzt mit reichlich großen, verzweigten, dicht pigmentierten Zellen, die am 11. Tag noch vermehrt sind. Zugleich tritt auch in den gewöhnlichen Epithelzellen Pigment auf. Die Haare bleiben unverändert, selten sieht man in einem neuen Follikel einige schwarzbraune Granula. Die Dopareaktion tritt mit den verzweigten Zellen am 6. Tag sehr intensiv auf. Diese zeigen sowohl eine diffuse Schwarzfärbung des Protoplasmas, als auch eine große Menge schwarzer Dopamelaninkörner. Auch die in ihrer nächsten Umgebung liegenden gewöhnlichen Epithelzellen sind diffus schwarzgrau-schwarz gefärbt. Diese diffuse Färbung tritt am 11. Tag bereits wieder etwas zurück. Die Haarbulbi färben sich in ihren Zellen ebenfalls diffus grauschwarz, verändern sich aber während des Reaktionsablaufes nicht weiter.

B. Kaninchen.

Versuch 5. Kaninchen 1. Weiße Haut mit grauen Haaren.

11./IV.	6 Uhr A.	1. Bestrahlung, 5 Min. auf 10 *cm* Distanz.
12./IV.	8 Uhr M.	Leichte Rötung. 2. Bestrahlung.
13./IV.	„	Haut rosa. 3. Bestrahlung.
14./IV.	„	Ebenso, etwa prominent. 4. Bestrahlung; 1. Exzision.
15./IV.	„	Haut gelblichrot, es beginnen sich feine festhaftende Schuppen zu bilden.
17./IV.	„	Haut gelbrot, festhaftende weißliche Schuppen. 2. Exzision.
18./IV.	„	Haut graurötlich, mit großen dünnen, grauweißen Lamellen.
20./IV.	„	Dichte weißliche Schuppen.
22./IV.	„	Schuppen im Abstoßen, Haut darunter deutlich grau. 3. Exzision.



26./IV. 8 Uhr M. Nach Abstoßung der Schuppen Haut blaugrau, Haare schwarz dicht und rasch nachwachsend. 4. Exzision.

1./V. „ Haut blauschwarz, viele der schwarzen Haare zeigen an den der Epidermis zu gelegenen Teilen bereits wieder Gelb und Graufärbung. 5. Exzision.

Histologie:

Normalhaut. Nativ: Epidermis farblos, Haare stehen büschelweise zusammen, Wurzeln farblos, nur selten enthalten einzelne feine, gelbbraune Pigmentkörner eingelagert. Auch in den Wurzelscheiden sieht man hie und da einige diffus eingestreute Pigmentkörnchen. Einzelne Haarschäfte enthalten mit Luftblasen alternierende Haufen braunschwarzer Pigmentstäbchen.

Unna-Pappenheim: Epithel schmal, 2—3 Zellagen breit, Zellen nicht voneinander abgrenzbar mit großem bläschenförmigen, oft flach gedrücktem Kern, mit deutlichen Kernkörperchen. Strat. granulosum strichförmig. Stratum corneum breit. Haare zahlreich, fein mit schmalen Wurzelscheiden. Kutis zellreich mit spindeligen und rundlichen Kernen.

Dopa racemisch Z. T.: Dopareaktion negativ. Zellen mit diffusem grauem Hof nur im Papillarkörper (Leukozyten).

1. Exzision: 2 Tage nach der ersten Bestrahlung.

Nativ: In den Wurzelscheiden mancher Haare einige ganz feine diffus eingelagerte schwarze Pigmentkörnchen. Sonst Schnitt farblos.

Unna-Pappenheim: Unbestrahlter Teil normal. Epidermis im bestrahlten Teil vollständig von polymorphkernigen Leukozyten durchsetzt, so daß ihre Zellen nicht mehr einzeln erkannt werden können. Der Kutis liegt sie als sehr kernreiche, blaßrosa gefärbte, unregelmäßige Schicht auf. Kutis mit ziemlich reichlich polymorphkernigen Leukozyten, namentlich auch in der Höhe der Haarbulbi, häufchenweise. Haare o. B. Kein Pigment außer den erwähnten Körnchen in den Wurzelscheiden.

Dopa optisch aktiv Z. T.: Unbestrahlter Teil: keine Reaktion. Bestrahlter Teil: Die in der Epidermis lagernden Exsudatzellen geben ihr eine diffuse graue Färbung, sonst Epidermis farblos. In den äußern Haarwurzelscheiden findet man zunächst unscharfe, diffuse, grauschwarze Flecken, auf deren grauen Grund ziemlich reichlich feinste tiefschwarze Granula aufliegen. Diese Gruppen von Granula sind zahlreicher als im Nativschnitt. Hie und da lassen sie bereits eine Anordnung in einer größeren Zelle mit sich verzweigenden Ausläufern erkennen. Bei Kontrastfärbung sieht man, daß die diffuse Graufärbung das Proto-

plasma der Zellen der Wurzelscheide betrifft. Haare farblos. In der Kutis reichlich grauschwarze Leukozyten.

2. Exzision. 5 Tage nach der ersten Bestrahlung.

Nativ: Unbestrahlter Teil farblos. Im bestrahlten sieht man in den Haarwurzelscheiden und in den basalen Schichten der Epidermis reichlich Pigment, in Form braunschwarzer kurzer Stäbchen, z. T. diffus oder in kleineren Häufchen in allen Zellen eingelagert, z. T. in sternförmigen, mit verzweigten Ausläufern versehenen Zellen stark gehäuft. Haare und Kutis pigmentfrei.

Unna-Pappenheim: Die Epidermis im bestrahlten Teil regeneriert, Zellen noch ganz flach gedrückt, rosa mit bläschenförmigen Kern von einer kernreichen farblosen Schuppe überlagert. Kernkörperchen nicht deutlich.

Dopa optisch akt. Z. T.: (Fig. 8). Unbestrahlter Teil farblos. Im bestrahlten Teil fällt zunächst die der Epidermis aufliegende, infolge der Infiltratzellen schwarz gefärbte Kruste auf, darunter folgen die farblosen oberen Schichten der neuen Epidermis und an deren Basis schwarze langgestreckte Spindeln. Diese liegen noch vorwiegend angrenzend an Haarfollikel, spärlicher auf den dazwischen liegenden Reteleisten. In den Follikeln finden sie sich in der Basalschicht der äußeren Wurzelscheide ebenfalls ziemlich reichlich. Bei starker Vergrößerung erweisen sie sich zusammengesetzt aus den bereits im Nativschnitt sichtbaren verzweigten dendritischen Zellen, deren Körner hier intensiv schwarz erscheinen, im Zentrum, und aus einem diffusen, grauschwarzen, diese umgebenden spindeligen Hof, der durch die Graufärbung des Protoplasmas der nächstliegenden gewöhnlichen Zellen zu stande kommt. In den Wurzelscheiden zeigen diese Pigmentzellen reichliche Verzweigungen und umspinnen den Haarfollikel netzartig. Das den übrigen Epithelzellen eingelagerte Pigment ist auch intensiv schwarz. Die Haare selbst sind farblos, dagegen zeigen die Bulbi mancher junger Haare diffus grau gefärbte Zellen. In der Kutis einige grau gekörnte polynukleäre Leukozyten.

3. Exzision. 10 Tage nach der ersten Bestrahlung.

Nativ: Unbestrahlter Teil farblos. Im bestrahlten das Pigment in der gleichen Verteilung wie vorher, eher reichlicher, aber nicht mehr so gleichmäßig geschlossen wie vorher, sondern viel lockerer wie zerfallen, diffus eingestreut, mehr gelbbraun. Geschlossene verzweigte Pigmentzellen



wie vorher sieht man nicht mehr, sondern nur regellose Fragmente ihrer Ausläufer. Das Pigment reicht bis zur Hornschicht. In der Kutis findet sich keins. Haarwurzeln und Schäfte farblos. In der Tiefe der Kutis sieht man eine Anzahl jüngerer Haarbulbi mit kurzem, sich bildenden Schaft. Die Zellen dieser Bulbi wie der Schaft sind dicht beladen mit tiefschwarzen Pigmentstäbchen, die in den Bulbi teils diffus, teils in kleineren Häufchen agglomeriert beisammenliegen, so daß die Bulbi ein eigenartiges scheckiges Aussehen haben.

Unna-Pappenheim, keine Besonderheiten, Schuppenkruste abgestoßen. Hornschicht breit, Pyroninkörperchen nirgends hervortretend, Kutis ziemlich zellreich.

Dopa opt. akt. Z. T.: In der Basalschicht der Epidermis liegen noch eine Anzahl schwarzgrauer, unscharfer Spindeln, aber weniger intensiv gefärbt als im vorhergehenden Stadium. Die Körner ihrer zentral gelegenen verzweigten Zellen sind intensiv schwarz. Das übrige Pigment der Epidermis wie der Haarwurzelscheiden nicht stärker tingiert. (Dopa negativ.) In letzteren sieht man hie und da auch noch schwach graue diffuse Flächen. Die jungen Haarbulbi sind diffus grau gefärbt, ihr Pigment intensiv schwarz. In der Kutis einige Leukozyten.

4. Exzision (14 Tage nach der ersten Bestrahlung).

Nativ: In der Epidermis und Wurzelscheiden noch immer das versprengte, diffus verteilte, feinkörnige Pigment, vielfach zu kleinen Grüppchen gehäuft. Verzweigte Zellen sind nicht mehr vorhanden, nur noch plumpe Rudimente von Ausläufern, besonders in den Wurzelscheiden. Die jungen Haare sind nun in großer Zahl nachgewachsen und alle durchwegs mit intensiv schwarzen Pigmentkörnern in Wurzel und Bulbus aufs dichteste vollgepfropft. Ihre Wurzelscheiden sind wenig ausgebildet und schmal und enthalten spärliche, diffus eingelagerte Pigmentstäbchen. Auffallend sind einige junge Haare, die in ihren oberen Teilen noch gewöhnliche braunschwarze Pigmentstäbchen enthalten, während in den jüngsten unteren Partien und dem Bulbus sich gelbe bis farblose stark lichtbrechende Körperchen finden.

Unna-Pappenheim: Einzelne Haarbulbi wie oben gelbpigmentiert, sonst keine Besonderheiten. Kutis pigmentfrei.

Dopa opt. akt. Z. T.: In der Epidermis dasselbe Pigment wie Nativ, sonst keine Spur von Reaktion, ebensowenig in den Haarwurzelscheiden. In den Haaren sind wie oben alle Pigmentkörner intensiv schwarz. Die Zellen der Bulbi reagieren aber lange nicht in dem Maße wie beim Meerschweinchen und bilden nicht eine kompakte

Masse, sondern färben sich nur leicht grau. Auch die Bulbi mit gelbem Pigment nehmen einen leicht diffus grauen Ton an, das gelbe Pigment dagegen hat sich nicht verändert. In der Kutis einige schwarzgefärbte Leukozyten.

5. Exzision. (20 Tage nach der ersten Bestrahlung.)

Nativ: Unbestrahlte Hälfte absolut farblos. Im bestrahlten Teil in Epidermis und einigen alten Haarfollikeln noch fleckenweise diffuse Pigmentierung mit gelbbraunen Pigmentkörnern. Die enorm vermehrten Haare sind tiefschwarz pigmentiert, selten aber mehr in der ganzen Länge bis zum Bulbus. Meist enthalten die untersten Teile der Wurzel und die Bulbi gelbes Pigment. Kutis pigmentfrei.

Unna-Pappenheim: Epidermis schmal mit flachgedrückten Zellen. Die Haarbulbi zeigen eigenartige Verhältnisse. Sie sind durchwegs sehr lang gezogen keulenartig. Das untere Ende ist bis zu 2 Drittel pigmentfrei. Es besteht aus einer großen Menge kompakter blau-blauviolett gefärbter Zellkerne mit unscharfen rotvioletten Kernkörperchen. Dazugehöriges Protoplasma ist nicht zu erkennen. Das Pigment der Haare reicht bis ins obere Drittel des Bulbus und schließt ziemlich scharf, keulenförmig abgerundet ab. Es ist meist gelb, selten noch schwarz, Kutis pigmentfrei o. B.

Dopa racemisch Z. T.: Alle Bulbi zeigen in den unteren pigmentlosen Teilen eine schwache, diffuse, rauchgraue Verfärbung, sonst keine Reaktion im Schnitt.

Zusammenfassung: Weiße graubehaarte Kaninchenhaut wird 4 mal 5 Min. auf 6 *cm* Distanz bestrahlt. Die Haut färbt sich rot und bildet festhaftende Schuppen. Nach 11 Tagen stoßen sich diese lamellös ab, die Haut darunter ist grau und färbt sich rasch noch dunkler. Die abgeschnittenen Haare wachsen sehr rasch, schwarz pigmentiert nach. Nach 20 Tagen blaßt die Epidermis wieder ab, die Haare erscheinen basal bereits wieder graugelblich.

Mikroskopisch findet sich eine akute Entzündung mit Zerstörung der Epidermis, die jedoch nach 6 Tagen bereits regeneriert ist. Mit dieser Zeit beginnt auch die Bildung neuer Haarfollikel, die im weiteren zu sehr zahlreichen, rasch wachsenden Haaren führt.

Das Pigment in der Normalhaut kaum vorhanden, nur wenige gelbe Körner in einzelnen Haarwurzeln, und ganz selten kleine Gruppen feinster brauner Körner in den Haarwurzelscheiden. Ebenso 2 Tage nach der Bestrahlung.

Nach 6 Tagen zeigen sich bereits reichlich Pigmentkörner sowohl in den gewöhnlichen Zellen der Epidermis und der Wurzelscheide als auch in verzweigten Zellen. Nach 10 Tagen und später ist es ebenfalls noch reichlich vorhanden, aber gelbbraun und diffus zersprengt, die verzweigten Zellen verschwinden. Während die Haare bisher farblos waren, tritt am 10. Tag in den neuen Haarfollikeln reichlich intensiv schwarzes Pigment auf. Am 14. Tag wird das schwarze Pigment in den unteren Teilen mancher Haare bereits durch gelbes ersetzt. Nach 20 Tagen ist schon reichlich gelbes vorhanden. Die Kutis ist stets pigmentfrei. Die Dopareaktion tritt zuerst nach 2 Tagen in den Haarwurzelscheiden auf. Die normalerweise bereits vorhandenen wenigen Pigmentkörner sind dabei intensiv schwarz und etwas zahlreicher und das Protoplasma in dem sie liegen, ist braunschwarz verfärbt. Nach 6 Tagen erscheinen in den Haarwurzelscheiden und in der Basalschicht der Epidermis spindelförmige, dopapositive, dunkle Partien. Diese setzen sich zusammen aus dendritschen und gewöhnlichen Zellen, deren Protoplasma eine diffuse Graufärbung zeigt und besonders innerhalb der verzweigten Zellen schwarzes Dopamelanin in granulärer Form enthält. Die neuen Haarfollikel sind ebenfalls diffus grauschwarz, nativ aber noch ohne Pigmentkörner oder Dopamelanin. Nach 15 Tagen sind sowohl die verzweigten Zellen als auch die Reaktion aus der Epidermis und Haarwurzelscheiden verschwunden. Die Bulbuszellen nehmen dagegen immer noch einen grauen Ton an. Das Pigment der neuen Haare ist nativ bereits so intensiv schwarz, daß es sich mit Dopa nicht verstärken kann.

Versuch 6 Kaninchen 1. Eine Stelle nur 1 mal 5 Min. auf 10 *cm* Distanz bestrahlt.

Histologisch dieselben Veränderungen, nur schwächer ausgeprägt.

C. Menschliche Haut.

Wir bestrahlten ausschließlich die Haut solcher Leute, die einen dunkleren Teint mit grauer bis bräunlicher Hautfarbe und dunkeln Haaren und Augen aufwiesen. Aus schwarzem Papier wurde ein Viereck ausgeschnitten,



so daß die Haut scharf abgegrenzt nur in diesem Bezirk bestrahlt wurde, während die Umgebung geschützt blieb In verschiedenen Zeiten nach der Bestrahlung wurde exzidiert und zwar so, daß das Stückchen jene zur Hälfte bestrahlte und unbestrahlte Haut enthielt.

Versuch 7. Mathilde B.

12./IV. 10 Uhr M. Quarzlichtbestrahlung 2 Min. auf 10 *cm* Distanz am Rücken.

14./IV. 10 Uhr M. Stelle hochrot scharf begrenzt. Exzision.

Histologie:

Nativ: in der Epidermis sieht man reichlich gelbbraunes, feinkörniges Pigment. In der unbestrahlten Hälfte des Schnittes liegt es mehr kompakt beisammen, basal um den farblos durchscheinenden Kern gruppiert, in den höheren Schichten etwas diffus in der Zelle zerstreut. In der bestrahlten Schnitthälfte ist es bedeutend lockerer und erscheint dadurch blasser. Man erkennt aber in vielen Zellen noch die Gruppierung um den Kern. Kutis pigmentfrei.

Unna-Pappenheim: Die nativ dicht pigmentierte Hälfte entspricht dem unbestrahlten Teil. Die Epidermis zeigt hier die gewöhnlichen Verhältnisse, nur eine etwas breite Hornschicht. In der Kutis sind die perivaskulären Zellen etwas vermehrt. Im bestrahlten Teil ist die Epidermis verbreitert. Ihre Zellen sind vergrößert, vermehrt und unregelmäßig angeordnet. Sie sind scharf abgegrenzt, meist rundlich, basal mehr lang gezogen, mit gut gefärbtem Kern, der überall sehr deutliche große Pyroninkörperchen und oft auch Vakuolen enthält. Protoplasma homogen blaßrosa. Zwischen ihnen finden sich reichlich rundliche und spaltenförmige Lücken, die basal zusammenhängen und so die Epidermis streckenweise von der Kutis abgehoben haben, das Pigment ist dementsprechend sehr unregelmäßig eingelagert, herdweise und reicht hie und da bis an die Hornschicht. Im Papillarkörper und in der Kutis sieht man reichlich besonders perivaskulär gelegene Infiltrate polynukleärer Leukozyten. Ganz selten eine mit einigen gelben Pigmentkörnchen beladene Spindelzelle.

Dopa opt. akt. Z. T.: Das gelbbraune Pigment unverändert. Daneben treten an der Basis der Epidermis in ziemlich regelmäßigen kurzen Zwischenräumen intensiv schwarze, polyedrische, meist ganz kurze, spitzenförmige Ausläufer aussendende Zellen auf. Selten sind die Ausläufer länger, das Protoplasma der Zellen und ihrer Ausläufer ist dicht besetzt von schwarzbraunen Pigmentkörnern. Im bestrahlten Teil ist die Dopareaktion bedeutend abgeschwächt. Die basalen Epi-



dermiszellen zeigen zwar fast alle eine ganz schwache diffuse Graufärbung und hie und da erkennt man zwischen ihnen noch eine intensiver gefärbte schwarzgraue, spindelige Zelle, doch ist diese Reaktion sehr geringgradig. Statt dessen finden sich in der Kutis massenhaft grauschwarz gefärbte Leukozyten in den Infiltraten.

Versuch 8. Marta M., 13jährig.

11./IV. Quarzlichtbestrahlung 2 Min. auf 10 *cm* Distanz.
12./IV. Haut scharf abgegrenzt, hellrot.
13./IV. Haut blaßrot.
15./IV. „ rötlichbraun.
16./IV. „ hellbraun, 1. Exzision.
18./IV. ebenso, feine Schuppenlamelle löst sich ab.
28./IV. „ 2. Exzision.

Histologie:

1. Exzision, 6 Tage nach der Bestrahlung.

Nativ: Im unbestrahlten Teil Pigment in normaler Anordnung. gelb, locker, feinkörnig, vorwiegend in der unteren Epidermishälfte. Im bestrahlten Teil durchsetzt das gleiche gelbe feinkörnige Pigment die ganze Epidermis bis in die aufgelagerte lamelläre Hornschuppe. In der Kutis ziemlich reichlich spindel- und sternförmige Agglomerate größerer runder gelbbrauner Pigmentkörner.

Unna-Pappenheim: Unbestrahlter Teil, Epidermis normal. Im bestrahlten Teil ist die Epidermis verbreitert, Basal- und Stachelschicht bestehen aus sehr zahlreichen, enggedrängten, langezogenen und parallel gestellten schmalen Zellen mit langem schmalem Kern, mit gut gefärbtem Chromatingerüst und 1—2 kleinen roten Kernkörperchen. Das Protoplasma sehr blaß gefärbt homogen, ohne rote Körperchen. Basal, zwischen manchen Zellen noch spaltförmige Lücken. Stratum granulosum schmal, von einer breiten kernhaltigen, homogenen Schuppe bedeckt. Das Pigment ist ganz fein, gelb, dem Rand der Zellen anliegend, so daß eine netzförmige Zeichnung entsteht. Die Kutis enthält reichliche, besonders perivaskulär gehäufte Leukozyten und Rundzellen, ferner ziemlich reichlich stern- und spindelförmige Zellen mit dem oben genannten grobkörnigen Pigment.

Dopa opt. aktiv. Z. T.: Im unbestrahlten Teil liegen, durch farblose, sehr kurze Zwischenräume von einander getrennt, größere unscharfe, grauschwarze Flecken. Bei stärkerer Vergrößerung entsprechen sie undeutlich erkennbaren, schwarzpigmentierten, sternförmigen Zellen mit schwarzgekörnten Ausläufern. Ihr Protoplasma, sowie das der Zellen ihrer Umgebung ist schwarzgrau gefärbt,



so daß sich die Zellen und ihre Verzweigungen nicht sehr deutlich herausheben.

Im bestrahlten Teil sind sämtliche Epithelzellen bis fast hinauf zum Stratum granulosum gleichmäßig intensiv schwarz gefärbt, so daß die Epidermis sich als breites schwarzes Band präsentiert. In der Kutis sieht man nur einige wenige schwarzgraue Leukozyten. Die grobkörnigen Pigmentzellen geben keine Dopareaktion.

2. Exzision, 17 Tage nach der Bestrahlung.

Nativ: Unbestrahlter Teil o. B. Im bestrahlten ist das Pigment der Epidermis immer noch etwas diffus, beginnt sich aber doch stellenweise um die Kerne der Basalzellen zu gruppieren. Es reicht auch im ganzen nicht mehr so hoch. In der Kutis noch reichlich die grobkörnigen gelben spindigen Pigmentzellen.

Unna-Pappenheim: Unbestrahlter Teil o. B. Im bestrahlten die Epidermis verbreitert, mit zahlreichen sehr dicht gedrängten kräftigen Zellen, scharf abgegrenzt mit gut gefärbtem Protoplasma. Kerne groß, länglich, an der Basis mit undeutlichen, in der oberen Stachelschicht mit leuchtenden Pyroninkörperchen. Kutis o. B.

Dopa racemisch Z. T.: Der unbestrahlte Teil zeigt die bereits beschriebene diskontinuierliche Form der Reaktion. Man erkennt sehr deutlich einzelnstehende, sehr dicht nebeneinander liegende polyedrische Zellen, die lang verzweigte Ausläufer aussenden. Zellen und Ausläufer sind mit schwarzen Körnern dicht erfüllt. Die Körner sind dunkler und gröber als das native Pigment. Das Protoplasma dieser Zellen sowie das der ihnen zunächstliegenden gewöhnlichen Epidermiszellen ist diffus schwarz gefärbt. Die zwischenliegenden gewöhnlichen Epithelzellen sind farblos. Im bestrahlten Teil (Abbildung 11) sind basal noch alle Epithelzellen diffus schwach grau gefärbt. Unter ihnen beginnen dieselben verzweigten schwarzen Zellen hervorzutreten wie im Normalschnitt, sie erscheinen hier sogar etwas größer. In der Kutis das Pigment ohne Reaktion. Einige Leukozyten sind grau gefärbt.

Versuch 9, Rosa L., 20jährig.

2./V. Quarzlichtbestrahlung 2 Min. 10 *cm*
3./V. Haut hellrot, 1. Exzision.
5./V. ebenso, leicht prominent. 2. Exzision.
8./V. Haut braunrötlich. 3. Exzision.



Histologie:

1. Exzision, 21 Stunden nach der Bestrahlung.

Nativ: In der Epidermis reichlich feinkörniges Pigment, in der bestrahlten Hälfte lockerer und durch die ganze Epidermis fein zerstäubt. Der Epidermis liegt eine breite, lamellöse Hornschuppe auf mit reichlichen Pigmentkörnern. In der Kutis zahlreiche spindlige und sternförmige Pigmenthäufchen.

Unna-Pappenheim: Unbestrahlter Teil o. B. Im bestrahlten Teil Epidermis verbreitert, Zellen kräftig, scharf abgegrenzt. Kerne groß, gutgefärbt, mit sehr deutlichen Pyroninkörperchen. Protoplasma blaßrosa. In der Kutis perivaskuläre Anhäufungen von Rundzellen und polymorphkernigen Leukozyten, und reichlich gelbes grobkörniges Pigment in spindligen oder sternförmigen Zellen.

Dopa racemisch Z. T.: Die unbestrahlte Haut zeigt die bereits beschriebene Reaktion, ziemlich dicht, isoliert nebeneinanderstehende, polyedrische, intensiv schwarze, unscharf abgegrenzte Zellen mit kürzern und längern verzweigten Ausläufern. Auch das Protoplasma der nächstgelegenen gewöhnlichen Epidermiszellen ist grauschwarz verfärbt, so daß bei schwacher Vergrößerung verwaschene schwarze Flecken vorliegen. Im bestrahlten Teil sieht man dieselben Zellen, nur scheinen sie hier größer, da die Schwarzfärbung noch stärker auf die Umgebung ausgedehnt ist, so daß sich die Flecken beinahe berühren. Die übrigen, im unbestrahlten Teil farblosen Epidermiszellen zeigen hier einen ganz leichten grauen Ton. Die Pigmentzellen der Kutis ohne Reaktion.

2. Exzision, 3 Tage nach der Bestrahlung.

Nativ: Unbestrahlter Teil o. B. Im bestrahlten ist das Pigment diffus in den untern Epidermisschichten fein zerstäubt, in den obern häufchenweise ziemlich dicht agglomeriert. In der Kutis etwas weniger Pigment als vorher.

Unna-Pappenheim: Die bestrahlte Epidermis ist von einer ziemlich breiten parakeratotischen pigmentreichen Schuppe bedeckt. Die unterliegenden Epidermisschichten sind ziemlich schmal. Ihre Zellen sind blaß, nicht von einander abgrenzbar, dicht gehäuft und unregelmäßig angeordnet. Ihre Kerne sind sehr groß, bläschenförmig, blaß, mit reichlich kleinen Vakuolen und großen Pyroninkörperchen. Protoplasma blaßrosa, homogen. Pigment sehr spärlich, feinkörnig. Kutis wie oben.

Dopa racemisch Z. T.: Normale Haut wie oben. Im bestrahlten Teil sieht man basal an einigen Stellen eine Anzahl beisammenliegender Zellen eben erkennbar



rauchgrau verfärbt. In der parakeratotischen Hornschicht einige schwarzgraue Flecken. In der Kutis einige Leukozyten, grauschwarz, sonst keine Reaktion.

3. Exzision, 6 Tage nach der Bestrahlung.

Nativ: Unbestrahlte Hälfte o. B. Pigment der bestrahlten diffus, locker durch die ganze Epidermis zersprengt. In der Kutis noch ziemlich reichlich spindlige Pigmentanhäufungen.

Unna-Pappenheim: Epidermis normal breit, gut gefärbt mit parakeratotischer Hornschicht. Manche Zellen der oberen Schichten vakuolär, Pyroninkörperchen nicht sehr deutlich, Protoplasma rot, etwas flockig.

Dopa racemisch Z. T.: Unbestrahlte Hälfte wie oben. Im bestrahlten Teil sind alle Epidermiszellen der unteren Schichten grauschwarz gefärbt, so daß ein zusammenhängendes schwarzes Band entsteht.

Versuch 10, Ida P. 14jährig.

11./V. Bestrahlung 2 Min. auf 10 *cm* Distanz.

12./V. Haut leicht gerötet, 1. Exzision. Schuppen.

18./V. Haut intensiv braun, von einer feinen Lamelle bedeckt, 2. Exzision.

29./V. Haut hellbraun, 3. Exzision.

21./VI. ebenso 4. „

Histologie:

1. Exzision, 22 Stunden nach der Bestrahlung.

Nativ: Zwischen bestrahltem und unbestrahltem Teil keine große Differenz. Das Pigment ist in letzterem vielleicht etwas lockerer. In der Kutis finden sich reichlich spindlige Anhäufungen gelber Pigmentkörner.

Unna-Pappenheim: Im bestrahlten Teil die Epidermiszellen etwas blasser gefärbt, die Kutis mit einzelnen perivaskulären Infiltraten, sonst keine Besonderheiten.

Dopa racemisch Z. T.: An der Basis der unbestrahlten Epidermis in ziemlich regelmäßigen Abständen schwach tingierte, grauschwarze Flecken. Mit stärkerer Vergrößerung lassen sich in ihnen keine verzweigten Zellen nachweisen, sondern es sind nur kleine Komplexe der gewöhnlichen Epidermiszellen, die sich diffus grau gefärbt haben. Im bestrahlten Teil dasselbe Bild, nur ist die Graufärbung der Zellen etwas stärker. In der Kutis wenige schwarzgefärbte Leukozyten, Pigment unverändert.

2. Exzision, 7 Tage nach der Bestrahlung.

Nativ: Das Pigment des bestrahlten Teils gelockert, diffus bis in die Hornschicht zerstreut. In der Kutis des bestrahlten Teils etwas mehr Pigmentagglomerate als im unbestrahlten.



Unna-Pappenheim: Unbestrahlter Teil o. B.

Bestrahlte Epidermis noch etwas breit, sehr zellreich. Zellen rosa, nicht abgrenzbar, homogen. Kerne kompakt, in den obern Schichten z. T. noch vakuolär. Keine deutlichen Kernkörperchen. In der Kutis mächtige perivaskuläre Infiltrate.

Dopa racemisch Z. T.: Im unbestrahlten Teil (Fig. 9) das gewöhnliche Bild, zahlreiche rundliche, intensiv schwarze, unscharf begrenzte, einzelstehende Zellen mit kurzen spitzen Protoplasmafortsätzen und längeren Ausläufern. Die Zellen ihrer nächsten Umgebung ebenfalls schwach grau verfärbt. Die zwischen den Flecken liegenden Epidermiszellen farblos. Im bestrahlten Teil (Abb. 10) sind alle Epidermiszellen gleichmäßig diffus grauschwarz gefärbt, so daß ein einheitliches graues, basales Band entsteht.

3. Exzision, 18 Tage nach der Bestrahlung.

Nativ: Unbestrahlter Teil o. B. Im bestrahlten Teil das Pigment etwas reichlicher als normal, wieder mehr basal gehäuft, aber noch nicht so deutlich perinukleär, sondern mehr diffus durch die ganze Zelle zerstreut. In der Kutis reichlich grobes gelbes Pigment, mehr als normal.

Unna-Pappenheim: Bestrahlte Epidermis noch leicht verbreitert, Zellen groß, Protoplasma rot, homogen, Kerne bläschenförmig, mit kleinen Pyroninkörperchen. Kutis noch leicht infiltriert.

Dopa racemisch Z. T.: Im unbestrahlten Teil an der Epidermisbasis kleinere isoliert liegende, durch farblose Strecken getrennte, schwach diffus grau gefärbte Zellkomplexe, unter denen hie und da eine Zelle etwas stärker hervortritt. Im bestrahlten Teil ist die Reaktion stärker. Die Zellen sind alle noch diffus grau gefärbt, aber nicht mehr alle gleichmäßig dunkel, sondern einzelne Strecken sind etwas mehr, andere etwas weniger schwarz und in den dunkleren Partien hebt sich hie und da eine stärker graue, unscharfe rundliche Stelle heraus, in der sich bei starker Vergrößerung eine intensiv schwarze, ganz kurze Ausläufer aufweisende Zelle erkennen läßt.

4. Exzision, 40 Tage nach der Bestrahlung.

Nativ: Das Pigment in beiden Hälften sehr dicht und gleichmäßig gelegen, so daß ein Unterschied kaum festzustellen ist. Auch in der Kutis reichlich spindelige Anhäufungen von Pigmentkörnern durch den ganzen Schnitt.

Unna-Pappenheim: o. B.



Dopa opt. aktiv Z. T.: Im ganzen Schnitt finden sich basal sehr dicht nebeneinander grauschwarze, ziemlich große, unscharf begrenzte Flecken, in beiden Hälften gleichmäßig. Sie entsprechen meist kleineren Komplexen der gewöhnlichen Epidermiszellen, deren Protoplasma diffus schwarzgrau gefärbt ist. Manchmal findet sich in dem Fleck auch eine intensiv schwarze, mit kurzen Ausläufern versehene Zelle. Kutis stets frei von Reaktion.

Versuch 11, Karl G., 20jährig.

9./VIII. Quarzlampenbestrahlung 1 Min. auf 20 *cm* Distanz.
11./VIII. Eben erkennbare Rötung.
12./VIII. Haut hellbraun, Exzision.

Histologie:

Nativ: Epidermis pigmentreich. Im unbestrahlten Teil die Körner ziemlich kompakt, vorwiegend in den untern Schichten gelegen. Im bestrahlten Pigment lockerer und bis in die obersten Schichten zersprengt. In der Kutis beider Teile ziemlich reichlich spindlige und sternförmige Anhäufungen gelber Pigmentkörner.

Unna-Pappenheim: Unbestrahlte Haut o. B. Die bestrahlte etwas breiter und zellreicher. Zellen gut gefärbt, nicht einzeln abgrenzbar. Kerne kompakt mit meist deutlichen Nukleolen. In den obern Schichten beider Hälften sind die Kerne eigentümlich vakuolär, die Nukleoli dabei an die Wand gedrückt und z. T. länglich ausgezogen.

Dopa opt. aktiv Z. T.: Unbestrahlter Teil: Sämtliche Zellen der untern Epidermisschichten zeigen eine ganz schwache, diffuse Graufärbung. Ganz selten sieht man unter ihnen eine wenig stärker grauschwarz verfärbte größere Zelle, die kurze Protoplasmaspitzen, wie Ansätze zu Ausläuferbildung zeigt.

Im bestrahlten Teil sind die Zellen der untern Epidermisschichten intensiv schwarz gefärbt, ganz gleichmäßig diffus, ohne Granulabildung. Die Pigmentanhäufungen in der Kutis unverändert.

Zusammenfassung:

Bei Bestrahlung menschlicher Haut genügen bereits geringe Dosen, um eine erhebliche Reaktion hervorzurufen, die mit Rötung beginnt, allmählich ins braune übergeht und nach ca. 6 Tagen zu lamellöser Abhebung der obersten Epidermisschicht führt. Die Empfindlichkeit der Haut



zeigt sich dabei histologisch recht verschieden. Wir erhalten bei der gleichen Dosis von 2 Min. Bestrahlung auf 10 *cm* Distanz z. T. nur leichte Quellung der Epithelzellen, z. T. stärkeres Ödem mit interzellulären Spalten und Blasenbildung. Nach wenigen Tagen erscheinen die Zellen der untern Schichten vermehrt und sehr dicht gedrängt, so daß die bestrahlten Zellen sehr rasch mit ihrem Pigment in die Höhe gehoben und zu einer homogenen pigmenthaltigen Schuppe verschmolzen werden.

Die Kerne zeigen oft Vakuolen, ihre Nukleoli sind nicht immer gleich deutlich, ein Austritt derselben ins Protoplasma konnte aber nicht beobachtet werden. Die Kutis zeigt stets mehr oder weniger starke perivaskuläre Infiltration und eine Zunahme des schon normalerweise in ihr vorhandenen grobkörnigen gelben Pigments.

Das Epidermispigment selbst zeigt nach der Bestrahlung, entsprechend dem Ödem der Epidermis eine Lockerung und Zersprengung bis in die Hornschicht. Nach ca. 18 Tagen zeigt es wieder mehr Anordnung basal und um die Kerne, ist aber gegenüber der Normalhaut nur wenig vermehrt, entsprechend den geringeren Dosen, so daß ein auffallender Unterschied sich nie bot.

Die Dopareaktion zeigt ein ziemlich regelmäßiges, wenn auch individuell etwas verschiedenes Verhalten. In der Normalhaut findet man die Reaktion ausschließlich in der Basalschicht der Epidermis. Man erkennt mehr oder weniger dicht gelegene, schwarze, unscharf begrenzte Flecken. Meistens lösen sie sich bei starker Vergrößerung auf die eine zentral gelegene Zelle, die kürzere oder längere, oft nur spitzenförmige Ausläufer zeigt (Melanoblast). Der Leib und die Ausläufer sind mit intensiv schwarz gefärbten Pigmentkörnern beladen, das Protoplasma diffus schwarzgrau tingiert und außerdem auch die Zellen der näheren Umgebung grau gefärbt. In wenigen anderen Fällen hebt sich in der grauschwarzen Verfärbung keine intensiver pigmentierte und mit Ausläufern versehene Zelle heraus, vielmehr ist das Protoplasma mehrerer pruppenweise beisammenliegender gewöhnlicher Basalzellen der Epidermis



diffus grauschwarz verfärbt. In den gewöhnlichen Zellen ist so die Reaktion stets diffus und nie granulär. Die Pigmentzellen in der Kutis geben nie eine Reaktion. Nur die Leukozyten färben sich infolge ihres Phenolasegehaltes grauschwarz.

Nach der Bestrahlung findet sich nun nach 20 Stunden eine deutliche Verstärkung der Reaktion, die verzweigten Zellen erscheinen größer und intensiver tingiert. Nach 2 Tagen ist die Reaktion bereits schwächer als normal und erlischt nach 3 Tagen vollkommen. 6 Tage nach der Bestrahlung sind sämtliche Zellen der untern Schichten grau-tiefschwarz verfärbt und bilden ein zusammenhängendes Band, in dem sich keine Zellen mit Ausläufern differenzieren lassen. Die intensivere Reaktion findet sich noch 18 Tage nach der Bestrahlung. Die gewöhnlichen Epidermiszellen sind allerdings bereits etwas weniger intensiv gefärbt, nur noch grau, dafür treten die verzweigten, dicht pigmentierten Zellen tiefschwarz unter ihnen hervor. Nach 40 Tagen ist keine stärkere Reaktion im bestrahlten Teil mehr vorhanden. Besondere Verhältnisse zeigt Versuch 11, bei dem nur eine ganz schwache Bestrahlung angewendet worden war, die zu kleiner Epidermisschädigung Anlaß gab. Wir sehen hier am 3. Tage nach der Bestrahlung eine intensive Verstärkung der Reaktion und zwar so, daß sämtliche Zellen diffus schwarz verfärbt sind. In diesem Fall zeigen auch die Zellen der unbestrahlten Haut auffallenderweise alle eine gleichmäßige schwachgraue Verfärbung. Darin dokumentiert sich sehr hübsch neben der Quarzbestrahlung der Einfluß einer noch weniger intensiven Beleuchtung, indem der junge Mann vor der Bestrahlung mehrere Sonnenbäder genommen hatte und seine gesamte Haut leicht gebräunt hatte.

II. Thorium X-Bestrahlungen:

Thorium wurde in der von der Berliner Gasglühlicht-Gesellschaft gelieferten Form angewendet. Entweder wurde 1 *ccm* der wäßrigen Lösung von 1000 elektrostat. Einheiten pro *ccm* mit 1 *g* Lanolin zu Salbe verrieben, die Salbe



aufgetragen und unter Guttaperchaverband 24 Stunden liegen gelassen, oder es wurde die alkoholische Lösung von 1000 elektrostat. Einheiten in 1 *ccm* Propylalkohol mit einem Wattepinsel aufgetragen, antrocknen gelassen und mit Mastisol als Deckschicht überstrichen. Die nach verschiedener Zeit vorgenommenen Exzisionen wurden so gelegt, daß das Stückchen je zur Hälfte aus normaler und bestrahlter Haut bestand.

A. **Meerschweinchen:**

Nach Applikation von Doramad auf gelbe und schwarze Haut trat an den bestrichenen Stellen geringe Rötung und Schuppenbildung auf. Eine Dunklerfärbung trat makroskopisch nicht ein und auch histologisch ließ sich kein deutlicher Einfluß auf Pigmentbildung und Dopareaktion nachweisen. Möglicherweise liegt das Versagen an der Versuchsanordnung.

B. **Kaninchen:**

Versuch 12. Kaninchen 2; weiße Haut mit grauen Haaren.

20./IV. 1916. Applikation von Thor. X in Prophylalkohol.

27./IV. Groblamellöse Schuppung der bestrichenen Haut und ziemlich unscharf begrenzte leichte Graufärbung.
1. Exzision.

1./V. Tier tot im Käfig. 2 Exzision.

Histologie:

Normalhaut: Dasselbe Bild wie bei Versuch 5, nur enthalten Epidermis und Haarwurzelscheiden bereits im normalen Schnitt ziemlich reichlich gelbbraunschwarze, perinukleär in den Zellen gelegene Pigmentkörner. Verzweigte Pigmentzellen finden sich etwa andeutungsweise um Follikel oder in Haarwurzelscheiden.

Mit Dopa färbt sich das Pigment in manchen Zellen etwas intensiver, an einzelnen Follikelmündungen liegen hie und da 2—3 diffus schwarzgrau gefärbte Spindeln, die im Zentrum einige verzweigte Anhäufungen intensiv schwarzer Pigmentkörner erkennen lassen. Haare farb- und pigmentlos.

1. Exzision 7 Tage nach Applikation.

Nativ: Das Pigment ist bedeutend reichlicher als normal, vorwiegend in den Haarwurzelscheiden, deren Zellen fast alle mit etwas eigentümlichen, in kleinen Gruppen zusammengeballten Pigmentkörnern erfüllt sind. Einzelne Zellen zeigen beginnende Ausläufer.

Unna-Pappenheim: Das Pigment zeigt eine gleiche Verteilung wie oben. Es liegt fast in allen Zellen der Haarwurzelscheiden diffus eingelagert mit vielfach eigentümlichen Anhäufungen in kleinen runden



Grüppchen. Daneben sieht man einzelne große Pigmentzellen mit kurzen pigmentierten Ausläufern. Die Epidermis ist äußerst schmal, 1 bis 2 Zellagen breit, kaum abgrenzbar. Ihre Zellen enthalten das gleiche Pigment. Ihr Protoplasma ist ungefärbt, der Kern blaß, hie und da mit intensiv roten Nukleolen, zwischen ihnen liegen einzelne große verzweigte, sternförmige, dicht mit Pigmentkörnern beladene Zellen. Auf der Epidermis liegt eine breite, von Infiltratzellen dicht durchsetzte Kruste. Haare farblos. Kutis nicht infiltriert.

Dopa opt. aktiv Z. T.: In den Haarwurzelscheiden liegen sehr zahlreiche, intensiv schwarze, spindelige und sternförmige Gebilde, die bei stärkerer Vergrößerung intensiv schwarzen, mit schwarzen Körnern prall erfüllten und mit Ausläufern versehenen Zellen entsprechen. Die Schwarzfärbung greift etwas abgeschwächt auch auf die Umgebung über. Einzelne solche Zellen liegen auch in der Epidermis. In den Haarwurzelscheiden zeigen außerdem auch hie und da 2—3 beisammenliegende, gewöhnliche Epithelzellen etwas diffus schwach graue Färbung, ebenso einzelne noch nicht differenzierte junge Haarfollikel. Haare sonst farblos. Schwarze Färbung zeigt ferner die aufliegende Schuppe. In der Kutis einzelne graue, polynukleäre Leukozyten.

Dopa racemisch Z. T.: Die Verhältnisse sind die gleichen nur ist die Färbung schwächer, so daß die schwarzen Spindeln der Wurzelscheiden nicht kompakt körnig schwarz erscheinen, sondern als schwarz gekörnte verzweigte Zellen auf grauem Grunde.

2. Exzision: 11 Tage nach Applikation.

Nativ: Pigment noch stärker entwickelt. Neben der diffusen staubförmigen Einlagerung in den Zellen ist es auffallend in Häufchen gruppiert darin enthalten, so daß eine eigentümliche punktierte Zeichnung entsteht. Verzweigte Pigmentzellen nicht deutlich. Haare pigmentfrei.

Unna-Pappenheim: Man sieht den Unterschied von normaler und bestrahlter Haut sehr deutlich, In ersterer einzelne Pigmenteinlagerungen in der Epidermis und völlig pigmentfreie Haarwurzelscheiden, in letzterer die eigentümliche sehr dichte Anhäufung von gelbbraunem Pigment in staubförmig diffuser und punkt- und strichförmig umschriebener Form. Epidermis wie oben ohne Besonderheiten.

Dopa racemisch Z. T.: Die Epidermis im bestrahlten Teil erscheint intensiv dunkler. Dies rührt her einmal davon, daß alle Pigmentkörner dunkler erscheinen. Die-



jenigen Körner, welche in verzweigten Zellen liegen, sind sogar intensiv schwarz, so daß die Zellen ganz kompakt erscheinen. Zudem sind diese Zellen in Epidermis und Wurzelscheiden sehr zahlreich und da die sie umgebenden Zellen stets auch grauschwarz tingiert sind, scheinen namentlich die Wurzelscheiden z. T. in toto grau gefärbt. Diffus grau gefärbt ferner sind die jungen Haarfollikel. In der Kutis liegen nur wenige graugefärbte Leukozyten.

Versuch 13. Kaninchen 3, grauhaarig, mit weißer Haut.

23./VI. Applikation von Doramadsalbe. Guttaperchaverband.

24./VI. Verband gut erhalten, entfernt.

30./VI. leicht gerötet. Exzision.

Histologie: Nativ: Hintere unbestrahlte Schnitthälfte farblos. In der vorderen, bestrahlten, in der Epidermis und in den Wurzelscheiden der Haarbüschel reichlich grauschwarze grobe Pigmentkörner, z. T. einzeln zerstäubt, z. T. in Häufchen, z. T. in verzweigten feinen Faden angeordnet.

Unna-Pappenheim: Unbestrahlter Teil o. B. Im bestrahlten Teil Epidermis mit ziemlich breiter Hornschicht. Reichlich Pigment, sonst o. B. Haare farblos. Wurzelscheiden mit reichlich verzweigten Pigmentzellen. Kutis zellreicher als normal.

Dopa optisch aktiv Z. T.: Unbestrahlter Teil vollkommen farblos. Im bestrahlten sind die untern Zelllagen der Epidermis und die Haarwurzelscheiden diffus grauschwarz gefärbt. Auf diesem grauschwarzen Grund liegen die mit intensiv schwarzen Körnern beladenen, sehr feinen Zellkörper und Ausläufer der zahlreich verzweigten Pigmentzellen auf. Das Pigment der gewöhnlichen Zellen bleibt gelbbraun. Haare farblos. In der Kutis eine Anzahl grauer Leukozyten.

C. Menschen.

Versuch 14. Fritz G., 25 J.

Exzision 8 Tage nach Applikation von Thorium X in Propylalkohol: Makroskopisch Haut braunrot.

Histologisch: Nativ: Unbestrahlte Haut: Pigment vorwiegend in den Basalzellen kompakt perinukleär gehäuft, in der Stachelschicht mehr diffus; Hornschicht farblos. Im bestrahlten Teil Pigment unregelmäßig durch die ganze Epidermis und besonders auch in der aufliegenden Hornschuppe zerstäubt, in manchen Basalzellen noch etwas perinukleär, in den meisten diffus gelagert. Hornschuppe dicht mit Pigment beladen. In der Kutis sieht man unter beiden Teilen reichlich rundliche spindelige und unregelmäßige Haufen gelber grober Pigmentkörner.



Unna-Pappenheim: Unbestrahlter Teil normal. Im bestrahlten Epidermis schmal, wie zusammengepreßt, von einer breiten teils rötlichen, teils farblosen, lamellären pigmentbeladenen Schuppe bedeckt; kein Strat. granulosum; die Schuppe geht durch Homogenisierung der Zellen aus der Stachelschicht hervor. Letztere 2—3 Zellagen breit, die Zellen spindelig, langgezogen, flach, deutlich abgegrenzt mit großem bläschenförmigem Kern und intensiv roten Pyroninkörperchen. Basalzellen polyedrisch, blaß mit blassem, bläschenförmigem Kern mit meist sehr kräftigen Pyroninkörperchen. Protoplasma rosa, etwas krümelig, ohne grobere Körperchen. Pigmentverteilung wie oben. In der Kutis des bestrahlten Teils große perivaskuläre Infiltrate.

Dopa opt. aktiv Z. T.: Man erkennt durch den ganzen Schnitt eine diffuse gleichmäßige Färbung aller Zellen der untern Epidermisschicht. Sie ist aber im bestrahlten Teil bedeutend stärker ausgeprägt, schwarzgrau, gegenüber dem hellgrauen normalen Teil. Die Pigmentanhäufungen in der Kutis sowie das fertig gebildete Pigment der Epithelzellen sind unverändert.

Versuch 15. Paul P.

17 Tage nach Applikation von Thorium X in Propylalkohol. Haut braunrot mit braunem, ca. 5 *mm* breitem Saum. Exzision.

Histologie:

Nativ: Normale Epidermis enthält nur spurenweise staubförmiges gelbes Pigment. Am Rand der bestrahlten Partie findet sich in ihren untern Schichten reichlich gelbes körniges Pigment, hauptsächlich basal, vorwiegend diffus, etwas netzförmig z. T. in kleinen Häufchen. Im Zentrum der bestrahlten Partie ebenfalls Pigmentanhäufung in netzförmiger diffuser Form, aber geringer als im Randsaum.

In der Kutis liegt wieder reichlich in polymorphen Haufen gruppiertes, gelbes, grobkörniges Pigment, auch unter der sehr wenig pigmentierten Normalhaut.

Unna-Pappenheim: Bestrahlte Epidermis, Zellen kräftig groß, gut abgrenzbar mit gut gefärbtem Kern mit schwach gefärbten Pyroninkörperchen. Protoplasma rosa homogen. Breite lamellöse Hornschicht, ohne deutliches Stratum granulosum. In der Kutis geringe perivaskuläre und diffuse Infiltration mit Rundzellen und Polynukleären.

Dopa racemisch Z. T.: In der Normalhaut diskontinuierlich dicht nebeneinandergereiht kleine Gruppen diffus graugefärbter Basalzellen. Im bestrahlten Teil sind sämtliche Zellen der untern Schichten schwarzgrau, so daß ein kontinuierliches Band entsteht. Verzweigte, intensiver gefärbte Zellen sind nicht vorhanden. Kutis o. B.

Versuch 16. Karl G., 19jährig.



9./V. Anstrich von Thorium X in Propylalkohol.
12./V. Blaßroter, scharf begrenzter Fleck. 1. Exzision.
19./V. Haut dunkelbraun, oberste Schicht beginnt sich in einer zusammenhängenden Lamelle abzulösen. 2. Exzision.

Histologie:

1. Exzision $2^1/_2$ Tage nach Applikation.

Nativ: Im bestrahlten Teil Pigment etwas lockerer, sonst wie normal ziemlich reichlich. In der Kutis etwas gelbes Pigment.

Unna-Pappenheim: Bestrahlte Epidermis etwas verbreitert. Zellen kräftig, sehr deutlich abgegrenzt und gefärbt, Kerne intensiv gefärbt mit leuchtenden Pyroninkörperchen. Protoplasma hellrosa, homogen mit reichlich feinen gelben Pigmentkörnern.

Dopa racemisch Z. T: Im unbestrahlten Teil sind in den untern Schichten fast alle Epithelzellen ganz schwach grau gefärbt, unter ihnen treten aber diskontinuierlich einzelne kleine Gruppen stärker grauschwarz tingierter Zellen hervor. Im bestrahlten Teil sind sämtliche tiefer gelegene Epidermiszellen schwarzgrau gefärbt und bilden ein homogenes Band. Tiefschwarze verzweigte Zellen fehlen.

2. Exzision 10 Tage nach Applikation.

Nativ. Normalhaut o. B. Die bestrahlte Haut erscheint breit und ist massenhaft mit Pigment diffus durchsetzt; die Körner zeigen stellenweise etwas netzförmige Anordnung, liegen im übrigen diffus eingestreut. Der Epidermis liegt eine dichte pigmentierte Schuppe auf. Die Kutis, die im Normalteil nur wenig Pigment enthält, ist mit zahlreichen kompakten, stern- und spindeligen Agglomeraten grober gelbbrauner Pigmentkörner durchsetzt.

Unna-Pappenheim: Die bestrahlte Haut ist leicht verbreitert, von einer kräftigen, stark pigmentierten Schuppe bedeckt. Stratum granulosum undeutlich. Es handelt sich mehr um eine Homogenisierung und Verschmelzung der Stachelzellen bei der Bildung der Schuppe. Die Zellen der Basal- und Stachelschicht sind undeutlich begrenzt, blaß gefärbt Kerne gut tingiert. Nukleoli blaß aber deutlich. Das Pigment ist sehr unregelmäßig gelagert. Die Körner sind ganz ungleich, staubförmig oder gröber und liegen bald zerstreut, bald kompakter; um den Kern sind sie selten angeordnet, mehr an den Wänden der Zellen. In der Kutis sieht man reichlich große, spindelige und sternförmige, dicht mit groben braungelben Pigmentkörnern beladene Zellen; sie drängen sich hie und da sehr eng an die Epidermis, so daß sie manchmal bis zwischen ihre Zellen zu reichen scheinen. Außerdem zeigt die Kutis starke perivaskuläre und z. T. diffuse Infiltrate.

Dopa racemisch Z. T.: wie im vorigen Präparat, nur intensiver. Im bestrahlten Teil ein intensiv schwarzes

kontinuierliches Band, dessen Randzone übrigens noch intensiver ist als das Zentrum. Das fertige Pigment ohne Reaktion.

Versuch 17. Klara J., 22jährig.

9./V. 7 Uhr A. Thorium X Applikation in Propylalkohol.
11./V. 10 Uhr M. Deutliche, scharf begrenzte Rötung 1. Exzision.
15./V. 11 Uhr M. Rötlichbraune Verfärbung 2. Exzision.
26./V. Schwache Braunfärbung der Haut mit kleinsten dunkelbraunen Flecken darin. 3. Exzision.

Histologie:

1. Exzision 40 Stunden nach Applikation.

Nativ: Gewöhnliche Pigmentverteilung, im bestrahlten Teil vielleicht etwas Auflockerung.

Unna-Pappenheim: Epidermis des bestrahlten Teils vielleicht etwas breiter, sonst aber wie im Normalteil mit kräftigen polyedrischen, hellrosa gefärbten, etwas krümeligen Zellen, mit gut tingiertem Kern mit sehr deutlichen großen Nukleolen.

Dopa racemisch Z. T.: Die Epidermis des ganzen Schnittes diffus schwach grau gefärbt, ohne daß Zellen oder Zellgruppen stärker daraus hervortreten, außer in einer, in der Mitte des Schnittes ungefähr am Rand der bestrahlten Partie gelegenen Zone, in der sich deutlich isolierte schwarzgraue rundliche oder spindelige Zellen z. T. mit eben erkennbaren feinen Ausläufern, ziemlich dicht nebeneinander gelegen, herausheben. Kutis o. B.

2. Exzision 6 Tage nach Applikation.

Nativ: Das Pigment regelmäßig in den Basalzellen perinukleär abgeordnet, im bestrahlten Teil etwas spärlicher, z. T. auch diffus fein zerstäubt. Kutis frei davon.

Unna-Pappenheim: Bestrahlte Epidermis leicht verbreitert, in der Kutis einige Rundzellen, sonst keine Besonderheiten. Nukleoli der Epithelkerne sehr deutlich, intensiv rot, Zellprotoplasma homogen.

Dopa racemisch Z. T.: Im Normalteil diskontinuierliche, durch farblose Partien getrennte, grau gefärbte Zellgruppen an der Basis. Im bestrahlten sämtliche Zellen diffus gefärbt als breites grauschwarzes zusammenhängendes Band. In der Kutis keine Reaktion.

3. Exzision 17 Tage nach Bestrahlung.

Nativ: Pigment durch den ganzen Schnitt ziemlich gleichmäßig. Im bestrahlten Teil noch etwas mehr netzförmig geordnet, in ihm auch in der Kutis etwas gelbkörniges Pigment.

Unna-Pappenheim: Der ganze Schnitt gleichmäßig, normal.



Dopa racemisch Z. T.: Im unbestrahlten Teil einzelne graue Zellgruppen. Im bestrahlten Teil sind alle Zellen noch diffus grau gefärbt, jedoch schwächer. Zwischen ihnen treten jetzt ziemlich reichlich einzelnstehende, rundliche, schwarzgraue Zellen hervor.

Versuch 18. Karl A., 29jähr. Morbus Addisonii.

20./IV. Applikation von Thorium X in Propylalkohol auf rechte Skapulagegend.
21./IV. Exzision eines Stückchens Normalhaut in der linken vorderen Axillarlinie.
22./IV. Die bestrahlte Stelle scharf begrenzt, hellrot.
25./IV. Haut braunrot, etwas infiltriert und prominent, ziemlich derb, Felderung der Haut gröber.
26./IV. Farbe dunkelrot, ins violette spielend. Haut infiltriert und erhaben, Felderung vergröbert, Oberfläche sonst aber nicht verändert. Die Follikel treten als stecknadelkopfgroße Knötchen weißlich hervor. Bei Glasdruck Farbe braun.
1. Exzision.
27./IV. Farbe dunkelbraunviolett.
29./IV. Farbe fast braunschwarz, sonst wie oben.
1./V. Status idem. 2. Exzision.

Histologie:

Normalhaut: Nativ: In der Epidermis reichlich gelbbraunes feinkörniges Pigment, vorwiegend basal gehäuft, in feinster Zersprengung, aber auch bis in die Hornschicht reichend. In der Kutis einzelne grobkörnige gelbe amorphe Pigmenthäufchen.

Unna-Pappenheim: In den untern Schichten der Epidermis sind die Zellen nicht gefärbt, man erkennt bloß ihre zahlreichen langgestreckten, blaßgrünlichen Kerne ohne erkennbare Kernkörperchen. Zwischen den Zellen vielfach artifizielle Spalten. Die oberen Stachelzellen und das Stratum granulosum sind deutlich rot tingiert. Die pyroninroten Kernkörperchen gut sichtbar. Das Pigment liegt hauptsächlich in den Basalzellen dicht und diffus eingestreut. Verzweigte Pigmentzellen fehlen. In der Kutis sieht man eine Anzahl spindeliger, mit grobgekörntem gelbem Pigment beladene Zellen.

Dopa opt. aktiv Z. T.: Sämtliche Epidermiszellen der untersten Lagen zeigen einen schwachen, diffus grauen Ton. In großen Abständen von einander tritt hie und da ein unscharfer rundlicher bis spindeliger intensiver schwarzer Fleck hervor, der einer polyedrischen Zelle zu entsprechen scheint, aber nicht sicher zu differenzieren ist. Das Pigment ist etwas dunkler als nativ, sonst unverändert. In der Kutis liegt hie und da eine schwarze Zelle. Die Stärke der Reak-



tion ist im Vergleich zum Pigmentreichtum auffallend gering.

1. Exzision 6 Tage nach Applikation.

Nativ: Pigmentgehalt stärker als normal. Anordnung des Pigments gleich wie im bestrahlten Teil, lockerer.

Unna-Pappenheim: Die mit Thorium X behandelte Stelle zeigt starke Veränderungen. Die Epidermis ist verbreitert durch Quellung aller Zellen, ihre Struktur ist durch Bildung inter- und intrazellulärer Hohlräume stark zerstört. Die Zellen sind schwach rosa gefärbt, unregelmäßig, Kerne blaß, Nukleoli nicht deutlich. Durch völlige Auflösung der Zellen bilden sich unter der Hornschicht blasige Hohlräume. Das Pigment ist vielfach noch perinukleär erkennbar, vielfach unregelmäßig zerstreut. Infiltratzellen finden sich nicht im Epithel, dagegen enthält der Papillarkörper reichlich Rundzellen und Leukozyten, hauptsächlich dicht unter dem Epithel und perivaskulär. Er enthält ferner mit gelbem Pigment beladene Zellen, aber nicht mehr als an der unbestrahlten Stelle. Diese letztere enthält in den Basalzellen massenhaft braune Pigmentkörner, die in der Stachelschicht nur noch locker liegen, so daß die Basis als brauner Strich imponiert. Keine verzweigte Pigmentzellen.

Dopa opt. aktiv Z. T.: Pigment unverändert, die Zellen der untern Epidermislagen sind diffus grau gefärbt, so daß ein ziemlich breiter zusammenhängender grauer Streifen entsteht, der im bestrahlten Teil etwas stärker ausgeprägt ist als im normalen. Einzelne stärker gefärbte Zellen treten nicht hervor.

2. Exzision 11 Tage nach Applikation.

Nativ: Im bestrahlten Teil Epidermis verbreitert, unregelmäßig, Pigment als feinste diffus zerstreute Körnchen eingesprengt; in der Kutis sehr reichlich grobgekörnte amorphe gelbbraune Pigmentmassen, die im Normalteil vollkommen fehlen. Der Epidermis liegt eine mit reichlich Pigment erfüllte lamellöse Schuppe auf.

Unna-Pappenheim: Unbestrahlter Teil o. B. Im bestrahlten Epidermisstruktur verwaschen, die untern Schichten normal, von einer breiten pigmentbeladenen, homogenen Hornschicht bedeckt. Die untern Zellen sind schwach gefärbt, undeutlich abgegrenzt, die Kerne sehr blaß, zeigen aber vielfach deutliche große Pyroninkörperchen. Sie enthalten reichlich Pigment, das in feinster Zersprengung ihnen diffus eingelagert ist. Im Papillarkörper dicht an die Basalschicht angedrängt und z. T. auch zwischen ihre Zellen reichend liegen reichlich sternförmige Zellen, dicht beladen mit gehäuften groben gelben Pigmentkörnern. Vielfach ist nicht zu entscheiden, ob sie nicht direkt im Epithel liegen. In der Kutis sitzen reichlich dichte Anhäufungen von Rundzellen und Polynukleären. Sie liegen z. T. der Epidermis eng an, stellenweise sind sie perivaskulär gehäuft.



Dopa opt. aktiv Z. T.: Die Zellen der unbestrahlten Basalschicht zeigen einen kaum erkennbaren rauchgrauen Ton, die der bestrahlten sind deutlich grau tingiert. Einzelne stärker tingierte Zellen treten nicht hervor. Das Pigment sowohl in den Epidermiszellen als in den spindeligen und sternförmigen Agglomeraten ist unverändert gelbbraun. In der Kutis zerstreut schwarzgefärbte Leukozyten.

Versuch 13. Frau B., Lupus erythematodes.

29./IV. Applikation von Thorium-X-Salbe am r. Oberarm.

4./V. Die Haut am Oberarm diffus schwach gelb gefärbt. In ihr sind zahlreiche, unscharf begrenzte, punkt-, fleck- und strichförmige braune Stellen eingesprengt, die vielfach zusammenhängen, so daß ein grobverästeltes verwaschenes Netzwerk entsteht. Exzision pigmentierter und normaler Haut (36 Tage nach Applikation).

Histologie:

Nativ: Normale Haut in gewöhnlicher Weise in den Basalzellen, ziemlich reichlich mit gelbbraunen Pigmentkörnern beladen. Im bestrahlten Teil ist die Körnelung der Zellen mit diffus zerstäubtem Pigment bedeutend dichter, und die Zellen der höheren Lagen enthalten ziemlich reichlich Pigment. Normale Kutis frei von Pigment, die bestrahlte enthält ziemlich reichlich gelbbraune grobkörnige spindelige Pigmenthäufchen.

Unna-Pappenheim: Bestrahlte wie unbestrahlte Epidermis zeigen ein normales Bild, die bestrahlte Kutis dagegen enthält reichlich perivaskuläre Infiltrate, die an der normalen fehlen.

Dopa opt. aktiv Z. T. Normalbild: Basalzellen diffus schwach grau gefärbt. Zwischen ihnen liegen in ziemlich regelmäßigen Abständen rundliche Zellen dicht nebeneinander, deren Kern vakuolenartig farblos durchschimmert und deren Protoplasma kleine spitzenförmige Ansätze zur Ausläuferbildung zeigt. Im bestrahlten Teil sind die untern Zellagen der Epidermis diffus schwarzgrau gefärbt. In diesem Grund liegen wieder dieselben tiefschwarzen Zellen, die hier mehr sternförmiges Aussehen und z. T. sehr schöne lange verzweigte Ausläufer zeigen. Die erscheinen im ganzen leicht granulär (Melanoblasten). Kutis ohne Veränderung, ihre Pigmentzellen nicht schwarz gefärbt.

Versuch 20 Herr S.

29./II. Applikation von Thorium-X-Salbe. Es folgte eine sehr starke Entzündung und Hyperpigmentation.



13./IV. Die Hyperpigmentation bereits etwas zurückgegangen. Exzision (45 Tage nach Applikation).

Histologie:

Nativ: In der Normalhaut mäßig starker Pigmentgehalt in der üblichen basalen Anhäufung. Pigment im bestrahlten Teil sehr stark vermehrt, durch die ganze Epidermis verteilt, in Form sehr feiner, oft staubförmiger Körner. Basal ist er hier etwas stärker gehäuft. Die Kutis enthält ebenfalls ziemlich reichlich kleine polymorphe Häufchen eines grobkörnigen, gelben Pigments. Die normale Kutis ist pigmentfrei.

Unna-Pappenheim: Epidermis und Kutis zeigen außer dem verschiedenen Pigmentgehalt keine Besonderheiten.

Dopa opt. aktiv Z. T.: Der Unterschied zwischen normaler und bestrahlter Haut ist auffallend deutlich. Im Normalteil zeigen die gewöhnlichen Epithelzellen keine besondere Reaktion. Zwischen ihnen basal liegen jedoch dicht in regelmäßigen Abständen intensiv schwarze rundliche oder spindelige Zellen. Meist erscheinen sie ganz kompakt, hie und da schimmert der farblose Kern durch. Vielfach zeigen sie ganz kurze spitzenartige Ausläufer. Im bestrahlten Teil sind die gewöhnlichen Epithelzellen streckenweise schwach grau gefärbt, stellenweise nicht verändert. Zwischen ihnen liegen basal wieder die intensiv schwarz tingierten Zellen. Sie sind in diesem Teil größer, zahlreicher und stehen dichter beisammen. Sie zeigen auch hier kleine spitzenartige Ansätze zur Ausläuferbildung. Das fertige Pigment der gewöhnlichen Epithelzellen sowie das der Kutis sind unverändert gelbbraun.

Zusammenfassung:

Die Bestrahlung menschlicher Haut mit Thorium X in alkoholischer Lösung und in Salbenform ergibt sehr gleichmäßige Resultate. Makroskopisch tritt eine intensive Rötung auf, die allmählich in braune Pigmentation übergeht.

Mikroskopisch läßt sich in der Epidermis außer einer leichten, durch Ödem bedingten Verbreiterung an den Zellen selbst nichts besonders nachweisen. Die Kerne sind ebenfalls etwas blaß und vergrößert. Sie zeigen deutliche, gut tingierte Nukleoli. In der Kutis finden sich z. T. diffus im Papillarkörper, z. T. perivaskulär gelegene Infiltrate. Das Pigment wird der Quellung der Zellen durch das



entzündliche Ödem entsprechend zersprengt und durchsetzt sehr bald die ganze Epidermis. Eine erhebliche Vermehrung des Pigments zeigt sich mikroskopisch in unseren Versuchen in der Epidermis erst ca. 30 Tage nach der Bestrahlung. In der Kutis treten sehr früh, mit dem Beginn der Entzündung grobgekörnte gelbe amorphe bis spindelige Pigmentanhäufungen auf, die im Normalteil nur sehr spärlich oder gar nicht vorhanden sind. (Beschleunigung des Pigmentabtransportes sehr rasch auf die vermehrte Pigmentbildung einsetzend.)

Die Dopareaktion tritt in allen Epidermiszellen gleichmäßig bereits am 2. Tage nach der Bestrahlung als schwache Graufärbung des Protoplasmas auf und verstärkt sich rasch bis zu einem intensiv schwarzen Band am 10. Tage. Am 17. Tage ist diese Färbung bereits wieder schwächer, sie ist aber streckenweise auch nach 45 Tagen deutlich vorhanden. Die Melanoblasten, deren Funktion von vorneherein diejenige der übrigen positiv reagierenden Epithelzellen an Intensität übertrifft, nehmen im Verlauf der Hyperpigmentierung zu, sowohl an Größe, Zahl und an Dunkelfärbung (besonders deutlich nach 45 Tagen zu beobachten). Zugleich entwickeln sie sehr schöne verzweigte, von zahlreichen Dopamelanin-granulis erfüllte Ausläufer.

III. Röntgenstrahlen.

Von röntgenbestrahlter Haut konnte ich bis jetzt nur ein Präparat erhalten. Es handelt sich um eine 38jährige Frau, die wegen Peritonitis tuberculosa mehrfach mit Tiefendosen über dem Abdomen bestrahlt worden war. Die Haut der bestrahlten Felder erschien dunkelbraun. Die Frau starb und die patholog. Anstalt überließ mir einige Stücke normaler und pigmentierter Haut.

Histologie:

Nativ: Im unbestrahlten Teil ist ziemlich reichlich Pigment vorhanden, es zeigt die geordnete, perinukleäre Häufung in den untern Schichten. In der Kutis finden sich hier vereinzelte Chromatophoren.

Im bestrahlten Teil ist das Pigment sehr deutlich und stark vermehrt, es durchsetzt in dichter, feinkörniger Lagerung diffus die ganze Epidermis, bis in die Hornschicht, basal ist es streckenweise



undeutlich perinukleär oder etwas netzförmig angeordnet. In der Kutis finden sich reichlich grobkörnige gelbbraune Chromatophoren, die vielfach der Epidermis eng anliegen und in sie hinunter zu reichen scheinen.

Unna-Pappenheim: In der unbestrahlten Partie Epidermis reichlich feinkörnig braun pigmentiert, wie normal. Kutis ziemlich zellreich und perivaskuläre Leukozytenanhäufungen. Epidermis sehr schmal, Hornschicht breit und abgeschilfert.

Im bestrahlten Teil die Epidermis sehr schmal mit breiter, scholliger Hornschicht. Sämtliche Epithelzellen sind stark pigmentiert, auch die Hornschicht erscheint staubförmig von gelben Körnern durchsetzt, gelblich. Die Zellen wenig deutlich, blaß gefärbt. Kerne o. B. Die unten liegende Kutis ist etwas zellreicher als normal. Perivaskuläre Infiltrate treten nicht besonders hervor. Dagegen finden sich in ihr und zwar dem Epithel eng anliegend massenhafte große, grobschollige, gelbbraune, pigmentierte Zellen von stern- und spindelförmiger Gestalt, mit ein und mehreren plumpen Ausläufern und großem hellem bläschenförmigem Kern. Im unbestrahlten Teil fehlen diese Zellen.

Dopa opt. aktiv Z. T.: Im Normalteil sieht man in unregelmäßigen Abständen hie und da eine flach an der Epidermisbasis gelegene Spindelzelle, ohne Ausläufer, schwarzgrau. Streckenweise liegen sehr dicht mit braungrauen Pigmentkörnern gefüllte Basalzellen dicht beisammen und haben zugleich ein etwas grau gefärbtes Protoplasma, so daß im Schnitt einzelne die Fermentreaktion gebende Zellen und längere zusammenhängende Stücke grau gefärbter Basalzellen abwechseln. Ausläufer fehlen.

Im bestrahlten Teil sehen wir die gleichen Verhältnisse, aber bedeutend verstärkt. Die Strecken der diffus schwach grau verfärbten Epidermiszellen sind gleich, dagegen sind die isolierten schwarzgrau gefärbten Zellen zahlreicher und deutlicher und zeigen feine, verzweigte, ganz fein gekörnte Ausläufer, besonders am Rand der bestrahlten Partie. Sie unterscheiden sich durch die graue Färbung sehr deutlich von den in der Kutis liegenden großen Chromatophoren, deren scholliges Pigment wohl dunkelbraun aussieht, deren Zelleib aber nie grau tingiert ist.

Zusammenfassung:

In diesem schon älteren Stadium der Röntgenwirkung, das wir hier untersuchen konnten, sieht man bereits die



Ausbildung verzweigter Pigmentzellen und eine nur noch geringgradige diffuse Färbung der gewöhnlichen Zellen auf kleine Strecken hin.

Soweit die Resultate meiner Untersuchungen. Bevor ich sie nun im ganzen nochmals zusammenfasse, möchte ich kurz noch auf einen Punkt eingehen. Wie ich in der Einleitung anläßlich der Angaben über die Entstehung des Pigments anführte, hat namentlich Meirowsky für die Haut angegeben, das Pigment entstamme den ins Protoplasma ausgetretenen Kernkörperchen. Da nun aber nach Bloch die Pigmentierung durch die Dopaoxydase hervorgebracht wird und als ein fermentativer Prozeß des Zellprotoplasmas aufzufassen ist, habe ich dem Verhalten der Kernkörperchen in meinen mit Unna-Pappenheim gefärbten Präparaten besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Die Nukleoli zeigten nicht in allen Fällen die gleiche Tinktionsfähigkeit, vielfach aber treten sie, trotzdem es sich nur um Gefrierschnitte handelte, sehr deutlich als intensiv rote Körner hervor. In keinem meiner Schnitte war es mir nun möglich, im Protoplasma gleiche Körperchen anzutreffen, oder solche Formen roter Korpuskula, wie sie Meirowsky abbildet. Das Protoplasma war manchmal allerdings nicht ganz homogen, sondern etwas ungleich, wie flockig. Diese ausgeflockten Sustanzen waren hellrot gefärbt, aber nie so intensiv wie die Nukleolen und ferner ganz unscharf, verwaschen begrenzt, so daß sie mehr als koagulierte protoplasmatische Substanzen aufgefaßt werden müssen.

Den Ausschlag mußte hier ein Vergleich von pigmentbildender und nicht pigmentbildungsfähiger, vitiliginöser Haut nach Bestrahlung geben. Hierbei mußte sich entscheiden, ob sich, wie es nach der Theorie von Meirowsky zu postulieren ist, histologisch in pigmentbildender Haut Veränderungen (Vermehrung und Austritt der Nukleolarsubstanz) nachweisen ließe, die sich in vitiliginöser Haut nicht fanden. Zu dem Zweck bestrahlte ich 2 Fälle von Vitiligo 2 Min. auf 10 *cm* Abstand mit der Quarzlampe. Die Exzision, 4 Tage nach der Bestrahlung, wurde so gelegt, daß im Schnitt vitiliginöse und pigmentierte Haut nebeneinander



lagen. Im Unna-Pappenheim-Präparat läßt sich nun in beiden Fällen außer dem Pigmentgehalt kein Unterschied der beiden Hälften erkennen. Die Epithelzellen sind ziemlich groß, nicht voneinander abgrenzbar. Sie enthalten bläschenförmige Kerne mit 1—2 Kernkörperchen und feinem blaugrünem Chromatingerüst. Das Protoplasma ist hellrosa, stellenweise etwas flockig, stets unscharf und nie mit intensiver roten korpuskulären Elementen besetzt. Auch in den Paraffinschnitten eines alkoholgefärbten Kontrollstückchens konnte ich diese Körperchen im Protoplasma nicht finden.

Im Dopapräparat ist der Unterschied zwischen den beiden Hälften sehr deutlich. Die eine schwarz, die andere farblos. Eine Vermehrung des pigmentbildenden Ferments ist also sicher vorhanden, so daß, falls die Kernkörperchen eine Rolle bei der Pigmentierung zu spielen hätten, dieselben doch wohl schon Veränderungen hätten zeigen müssen. Ob die von Meirowsky angewendete viel intensivere Bestrahlung (Finsenbestrahlung 1 – 2 Stunden) von Einfluß sein könnte, habe ich nicht nachgeprüft. Jedenfalls konnte ich bei allen meinen von Pigmentneubildung gefolgten Bestrahlungen keinen Austritt der Kernkörperchen und keine Umwandlung von ihnen in Pigmentkörner nachweisen.

III. Zusammenfassung der Resultate.

Fassen wir nun die an Menschen, Kaninchen und Meerschweinchen bei Einwirkung von Quarzlicht-, Röntgen- und Thorium X-Strahlen auf die Haut erhaltenen Untersuchungsresultate zusammen, so ergibt sich, daß alle diese Strahlenarten einen unzweifelhaften Einfluß auf die menschliche und tierische Haut ausüben u. zw. äußert sich diese Wirkung in ganz analoger Weise und bezieht sich einerseits auf die allgemeine Histologie, anderseits auf die Pigmentierung und das pigmentbildende Ferment.

1. Histologie:

1. In der Epidermis erfahren die Zellen bei schwächerer Bestrahlung in Kern und Protoplasma eine leichte Ver-



größerung und Schwellung; bei stärkeren Dosen steigert sich dies zu interzellulärer Vakuolenbildung, Zellverflüssigung, Leukozyteneinwanderung, bis zur Nekrose der Epidermis. Dieses Stadium wird in albinotischer Haut rascher erreicht als in pigmentbildungsfähiger.

In den schwächeren Stadien erblickt man nur eine Verbreiterung der Epidermis mit Erhaltung der Zellen, die von den etwas vermehrt nachwachsenden Basalzellen rascher als normal in die oberen Schichten gedrängt werden. Sie verschmelzen hier zu einer kernlosen, homogenen Schuppe.

Die jungen Basalzellen sind zunächst klein, langgestreckt und dicht gedrängt. Sie vergrößern sich ziemlich rasch und nehmen normale Lagerung an. Ihr Kern wird bläschenförmig und zeigt deutliche, etwas vergrößerte, pyroninophile Kernkörperchen, die in manchen Zellen auch etwas vermehrt, zu 3—4 statt zu 1—2 liegen. I h r A u s t r i t t i n s P r o t o p l a s m a, u n t e r U m w a n d l u n g i n P i g m e n t, w i e i h n M e i r o w s k y b e s c h r i e b e n h a t, l i e ß s i c h d a b e i a b e r n i e b e o b a c h t e n. Gegen die Beteiligung der Kernkörperchen an der Pigmentbildung spricht auch der Umstand, daß dieselben Pyroninkörperchen in gleicher Weise auch in albinotischer Haut sich etwas vergrößert und vermehrt zeigten.

In den stärksten Stadien wird die Epidermis in toto nekrotisch abgestoßen und rasch durch neue Epithelzellen ersetzt, die das gleiche Verhalten zeigen wie oben.

2. In der Kutis sieht man außer den entzündlichen Erscheinungen, Gefäßerweiterung, Ödem und Infiltration mit vorwiegend polymorphkernigen Leukozyten, keine Besonderheiten. Bei Tieren weisen die Haare unter dem Einfluß der Belichtung eine deutliche Vermehrung und ein rascheres Wachstum auf. In den ersten Tagen erblickt man in den Schnitten fast ausschließlich gut entwickelte Papillen und daneben atrophische ausfallende Kolbenhaare. Vom 6.—8. Tage nach der ersten Bestrahlung an treten zwischen ihnen reichlich junge Follikel auf, die sich sehr rasch differenzieren und kräftige Haare bilden.



2. Pigmentierung und pigmentbildendes Ferment.

1. Durch die Einwirkung der von uns angewandten Strahlenarten (Quarz-, Röntgen- und Thorium X) wird das pigmenterzeugende Ferment der Haut in spezifischer Weise beeinflußt.

2. Diese Wirkung der Strahlen tritt nur an Hautstellen auf, welche die Dopaoxydase (und damit die Möglichkeit der Pigmentbildung) bereits vorher manifest (d. h. durch die Dopareaktion nachweisbar) oder latent enthalten. Sie fehlt vollständig in albinotische Hautpartien und in weißen Haaren.

3. Die Wirkung zeigt sich darin, daß, eventuell nach vorausgegangener Schwächung, das Ferment durch die Strahlen aktiviert (verstärkt) wird, resp. in Zellen, in welchen es vorher anscheinend nicht vorhanden war, neu auftritt.

4. Die Steigerung resp. das neue Auftreten der Fermentaktion (resp. Vermehrung des Fermentes) zeigt sich darin, daß die Dopareaktion im Protoplasma der veränderten epithelialen Gebilde stärker wird. In während 24 Stunden mit Dioxyphenylalanin behandelten Hautschnitten färbt sich das Protoplasma der, die Dopaoxydase enthaltenden Zellen teils diffus, teils granulär viel dunkler, als das in den entsprechenden Schnitten aus denselben Hautpartien ohne Bestrahlung der Fall ist. Es geben auch Zellen der Basalschicht, der Epidermis, des Follikeltrichters, der äußeren Haarwurzelscheiden und der Haarmatrix, welche vor der Bestrahlung keine Dopareaktion zeigten, nun eine mehr oder weniger starke Reaktion (Neubildung oder Manifestwerden des Ferments).

5. Die, die Dopareaktion gebenden Zonen der Haut sind also in den bestrahlten Partien größer und breiter. Während vor der Bestrahlung nur einzelne durch helle, nicht reagierende große Lücken unterbrochene Zellgruppen der basalen Epidermis dunkel



gefärbt sind (positiv reagieren), so kann infolge der Bestrahlung die Dunkelfärbung (Reaktion) über die ganze Basalschicht bandförmig hinziehen. Zwischen den Zellen der äußeren Haarwurzelscheide, die vorher ganz negativ war, können nun zahlreiche positiv reagierende Zellen auftreten.

6. Hand in Hand mit der Steigerung und Neubildung des Ferments tritt in eben denselben Zellen, welche die Reaktion geben, eine vermehrte Pigmentbildung ein. Das Pigment kann in den Zellen noch liegen bleiben, nachdem die durch die Strahlen angeregte Aktivität des Ferments bereits wieder zur Norm zurückgekehrt ist.

7. Die Zellen, in welchen durch die Strahlen die Dopaoxydase aktiviert (vermehrt) wird, behalten entweder ihre normale Form, oder aber sie senden spinnenartige Ausläufer aus und werden dendritisch umgestaltet (Melanoblasten). Solche dendritische Formen wurden von uns nach Quarzbestrahlung hauptsächlich bei Kaninchen und Meerschweinchen beobachtet, viel weniger beim Menschen, wo die Zellen meist die gewöhnliche Form behalten. Nach Thorium X-Applikation traten auch beim Menschen dendritische Zellen in großer Zahl auf, spez. in späteren Stadien.

8. Die fermentaktivierende Wirkung der Strahlen erstreckt sich auf die Zellen der Malpighischen Schicht (bei stärkerer Einwirkung auch auf die Stachelzellen) auf die Basalzellen des Follikeltrichters, der äußeren Haarwurzelscheiden (besonders bei Kaninchen) und die Zellen der Haarmatrix.

9. Der Verlauf der Fermentverstärkung hängt von der Qualität und Quantität der Strahlen ab:

a) Quarzbestrahlung: Schwache Bestrahlung hat lediglich eine Verstärkung der Fermentaktion zur Folge (Reizwirkung).



Stärkere Bestrahlnng setzt ev. nach einem kurzen Reizstadium die Wirkung der Dopaoxydase, zugleich mit der deutlieh histologisch nachweisbaren Zellschädigung herab (schädigende Wirkung). Auf die Herabsetzung folgt eine Periode stark gesteigerter, resp. neuauftretender Fermentaktivität (regenerative Fermentsteigerung).

Die Steigerung ist von kürzerer oder längerer Dauer, meist aber vorübergehend. Es stellt sich dann der normale, vor der Bestrahlung vorhandene Zustand wieder ein.

b) Thorium X: In unseren Versuchen blieb das schädigende Stadium (histologisch und in Bezug auf das Ferment) aus, es bildete sich von Anfang an eine allmählich zunehmende, teilweise hohe Grade erreichende Steigerung der Pigmentaktivität aus.

10. Die mesodermalen Chromatophoren der Kutis geben die Reaktion nie, enthalten also die Dopaoxydase nicht. Bei Kaninchen und Meerschweinchen wurden trotz gesteigerter Pigmentbildung die Chromatophoren fast vollständig vermißt. Das überschüssige Pigment scheint also hier im Gegensatz zum Menschen durch Abstoßung eliminiert zu werden.

11. Unsere Untersuchungen bilden somit eine Bestätigung der Blochschen Theorie, wonach das Melanin der Haut beim Menschen und bei Tieren nur im Protoplasma epithelialer Zellelemente (Basalschicht, äußere Wurzelscheide, Haarmatrix) durch ein spezifisches Ferment, die Dopaoxydase, gebildet wird.

Literatur.

Behring und Meier. Experimentelle Studien über die Wirkung des Lichts. Strahlentherapie 1912. — Bloch. Das Problem der Pigmentbildung in der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1917. — Bloch und Ryhiner. Histochemische Untersuchungen an überlebendem Gewebe über fermentative Oxydation und Pigmentbildung. Zeitschr. f. d. ges. exper. Mediz. 1917. — Bloch und Löffler. Untersuchungen über die Bronzefärbung der Haut bei Morbus Addisonii. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1917. — Bloch. Chemische Untersuchungen über das spezifische



pigmentbildende Ferment der Haut. Ztschr. f. ph. Ch. 1917. — Bordier, H. Biochemische Wirkung der Strahlen, insbesondere der Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 1913. — Ehrmann, S. Das melanotische Pigment und die pigmentbildenden Zellen der Menschen und der Wirbeltiere in ihrer Entwicklung, nebst Bemerkungen über Blutbildung und Haarwechsel. Bibliotheka medica. DII 1896. — Finsen, N. Neue Untersuchungen über die Einwirkung des Lichts auf die Haut. Mitteilungen aus Finsens Med. Lysinstitut. H. 1. 1900. Über die Bedeutung der chemischen Strahlen des Lichts für Medizin und Biologie. Leipzig 1899. — Grund. Experimentelle Beiträge zur Genese des Epidermispigments. Zieglers Beiträge. 7. Suppl.-Band 1905. — Guggenheim und Löffler. Über das Vorkommen und das Schicksal des Cholins im Tierkörper. Biochem. Zeitschrift. Bd. LXXIV. 1916. — Heimann. Effekt verschieden gefilterter Mesothoriumstrahlen auf das Kaninchenovarium. Strahlentherapie Bd. V. 1914. — Jadassohn, J. Über die Behandlung einiger Hautkrankheiten mit Thorium X-Salben. Therapeutische Monatshefte, Okt. 1915. — Jesionek, A. Lichtbiologie und Lichtpathologie. Praktische Ergebnisse auf dem Gebiet der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 2. Jahrgang, 1912. — Jodlbauer und von Tappeiner. Über die Wirkung ultravioletten Lichts auf Enzyme. Archiv für klin. Med. Bd. LXXXVII. 1906. — Kahn, F. Physikalische, chemische und biologische Eigenschaften von Thorium-Strahlentherapie, Bd. II. 1918. — Meirowsky. Über den Ursprung des melanotischen Pigments der Haut und des Auges. Leipzig 1908. — Neuberg, C. Chemische Umwandlungen durch Strahlenarten. 1. Mitteilung, Katalytische Reaktionen des Sonnenlichts. Biochemische Zeitschrift Bd. XIII. 1908. — Rost. Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirkung von Röntgenstrahlen verschiedener Qualität auf die Haut von Menschen und Tier. Strahlentherapie 1915. — Schanz. Die Wirkungen des Lichts auf die lebende Zelle. Münch. med. Wochenschrift. 1915. p. 643. — Wetterer. Handbuch der Röntgentherapie.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XII—XIX.

Fig. 1. Meerschweinchen 4. Graue schwarzbehaarte Haut, normal. Dopa optisch aktiv Z. T. In den Epidermiszellen fast kein Pigment, nur ganz selten eine oder zwei beisammenliegende, fein verzweigte, mit schwarzen Pigmentkörnchen dicht erfüllte Zellen, deren Protoplasma durch Dopa ganz leicht grau gefärbt ist. Die Haarwurzeln enthalten braunes bis schwarzgraues Pigment, die äußeren Wurzelscheiden braunes, meist diffus in die Zellen eingestreut, hie und da auch in einer verzweigten Zelle gelagert. Dieses Pigment hat sich mit Dopa nicht verändert, das der Haarbulbi dagegen ist intensiv schwarz geworden, ebenso wie das Protoplasma der Bulbuszellen sich diffus grauschwarz gefärbt hat. Die schwarzen Flecken in der Kutis entsprechen Leukozyten.

Fig. 2. Gleiche Haut, 2 Tage nach der Bestrahlung, Dopa opt. akt. Z. T. In der Epidermis das fertige Pigment unverändert, bereits mehr in den oberen Schichten. An der Basis die mit Dopa schwarz gefärbten Zellenkomplexe. Unter den Haaren ist das Pigment der ältern unverändert, in den wachsenden ist es dunkler gefärbt. Ganz schwarz



erscheinen die intensiv reagierenden Bulbi. In einzelnen äußern Wurzelscheiden sieht man schwarz gefärbte Zellen, die eine leichte Verästelung erkennen lassen.

Fig. 3. Gleiche Haut, 14 Tage nach der Bestrahlung. Dopa opt. akt. Z. T. An der Epidermisbasis liegen dicht nebeneinander die mit intensiv schwarz gefärbten Pigmentkörnern beladenen fein verzweigten Zellen auf dem grauen Grund der mit Dopa bereits schwächer reagierenden umgebenden Zellen. Die dazwischen gelegenen einfachen Epithelzellen sind farblos und enthalten nur wenig Pigment. Die neugebildeten Haarfollikel sind streckenweise diffus grau gefärbt und enthalten ziemlich reichlich intensiv schwarzes Pigment, sowohl diffus eingestreut als auch in schwarzen verzweigten Zellen dicht gedrängt. Das Pigment der entwickelten Haare ist etwas dunkler als normal.

Fig. 4. Gleicher Schnitt flach getroffen. Die verzweigten, intensiv schwarz gekörnten Pigmentzellen auf diffus grauer Umgebung nebeneinander gelegen. In den übrigen Epithelzellen wenig Pigment. Die neuen, noch undifferenzierten Haarfollikel diffus braunschwarz mit schwarzen Pigmentkörnern und reichlich schwarzen, plump verzweigten Zellen.

Fig. 5. Meerschweinchen 5. Schwarze, schwarzbehaarte Rückenhaut, 12 Tage nach der ersten Bestrahlung. Dopa racemisch Z. T.: An der Epidermisbasis ein Gewirr von verzweigten, intensiv schwarz pigmentierten Zellen und ihren Ausläufern und reichlich diffus eingestreuten schwarzen Pigmentkörnern. Die diffuse Schwarzfärbung des Zellprotoplasmas ist auf einen schwachen grauen Schimmer zurückgegangen, das die Reaktion gebende Ferment ist also in Rückbildung.

Fig. 6. Meerschweinchen 7. Gelbe Haut mit gelben Haaren. Normal, Dopa racemisch Z. T.: Epidermis farblos, an ihrer Basis einige schwarze, spindelförmige Flecken, die mit Dopa reagierenden Basalzellen. In den Haarwurzeln gelbe Pigmentkörner. Haarbulbi diffus grau gefärbt. In der Kutis schwach grau gefärbte polynukleäre Leukozyten.

Fig. 7. Gleiche Haut, 6 Tage nach der 1. Bestrahlung. Dopa racemisch Z. T. Epidermis farblos, an der Basis dicht gedrängt, zu einem zusammenhängenden Saum intensiv schwarz gekörnte, fein verzweigte Zellen, deren nächste Umgebung diffus grauschwarz durch Dopa verfärbt ist. Haare gelb pigmentiert. In den äußeren Wurzelscheiden sieht man hie und da einen diffus grauschwarzen Fleck, mit einer schwarzkörnigen feinverzweigten Zelle im Zentrum.

Fig. 8. Kanichen 1, weiße graubehaarte Haut, 5 Tage nach der Bestrahlung. Dopa opt. akt. Z. T. Epidermis farblos, ihr aufliegend die, infolge ihres Leukozytengehaltes grauschwarz sich färbende Schuppe. An der Basis der Epidermis, besonders an den Follikelmündungen die reagierenden Zellen als intensiv schwarze Spindeln. In einzelnen Flecken kann man bereits zentrale, tief schwarze, feine Verzweigungen in ihnen erkennen. Außerdem enthalten die äußeren Wurzelscheiden diffus eingestreut feine, schwarze Pigmentkörner.



Fig. 9. Ida B, normale Haut Dopa racemisch Z. T.: In den Basal- und unteren Stachelzellen reichlich gelbbraunes Pigment. Die Zellen selbst sind z. T. diffus grau gefärbt, z. T. farblos, eine ganze Anzahl unter ihnen ist aber intensiv schwarzgrau, diese treten isoliert deutlich hervor und zeigen vielfach feinste kleine Ausläufer. Das in der Kutis angehäufte grobkörnige Pigment hat sich durch Dopa nicht geändert.

Fig. 10. Gleiche Haut, 7 Tage nach Quarzbestrahlung, Dopa racemisch Z. T.: Das Pigment in der Epidermis gleich wie normal etwas locker zersprengt und bis in die Hornschicht reichend, die sich teilweise als breite Schuppe abzuheben beginnt. Die Basal- und unteren Stachelzellen sind alle durch Dopa diffus grau gefärbt und bilden ein breites dunkles, basales Band. Das Kutispigment ist etwas vermehrt, gelbbraun, die Zellen geben keine Reaktion.

Fig. 11. Martha M. 17 Tage nach der Quarzbestrahlung. Dopa opt. akt. Z. T.: Die basalen Zellen der Epidermis sind noch diffus schwach grau gefärbt, aus ihnen heben sich aber, mit 2—3 Zellbreiten Abstand nebeneinander, basalgestellte, zahlreiche intensiv schwarzgefärbte große Einzelzellen, die kleine Spitzen, Ansätze zu Ausläuferbildung zeigend.

Fig. 12. Klara J. Rückenhaut, 6 Tage nach Anstrich von Thorium X. Dopa racemisch z. T.: Die normale Haut zeigt die gleichen Verhältnisse wie Abbildung 9. Hier in der bestrahlten sind sämtliche Zellen der untern 3—4 Epidermislagen diffus schwarzgrau gefärbt und bilden wieder ein breites, zusammenhängendes Band. Sie enthalten außerdem feine gelbe Pigmentkörner, wie nativ.

Aus der dermatologischen Universitätsklinik in Basel.
(Direktor: Prof. Dr. Br. Bloch.)

Über einen Fall von Mycetoma pedis nostras, verursacht durch eine neue pathogene Streptothrix, nebst Bemerkungen zur Systematik der Trichomyzeten (Streptothrix, Aktinomyzes).

Von Dr. **Guido Miescher**,
Assistent der Klinik.

(Hiezu Taf. XX—XXV.)

Einleitung — Geschichtliches.

Seitdem der parasitäre Charakter jenes als Madurafuß aus den tropischen Ländern bekannten Krankheitsbildes festgestellt worden ist, haben zahlreiche Forschungen über die Natur des Erregers eingesetzt. Das Resultat, welches wohl noch lange nicht als abgeschlossen betrachtet werden darf und durch neue kasuistische Beiträge fortwährend bereichert und erweitert wird, stellt die Isolierung einer größeren Anzahl pflanzlicher Organismen dar, welche in ihrer botanischen Stellung, soweit sich dieselbe überhaupt beurteilen läßt, einen durchaus nicht einheitlichen Charakter verraten.

Ich gebe im folgenden eine kurze Übersicht über Geschichte und Entwicklung dieser Fragen. (Ausführlicheres findet sich bei August Hirsch in seinem Handbuch der historisch-geographischen Pathologie, bei Reynaud in „La Pratique Dermatologique“, sowie in den Arbeiten von Unna und Delbanco und Moritz Oppenheim.)

Zur Orientierung lasse ich eine Beschreibung des klinischen Bildes des klassischen Madurafußes vorangehen (nach Babes aus Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen; eine vortreffliche Schilderung findet sich auch bei Hirsch, in extenso zitiert bei Unna und Delbanco).



Die Krankheit ist in der Regel an einem Fuße lokalisiert. Nur ganz ausnahmsweise wurde sie an anderer Stelle beobachtet (Hatch und Childe beschreiben einen Fall von Myzetoma der Kniegegend ohne Beteiligung des Fußes, Smyth einen Fall von Myzetoma des Halses, Maitland einen Fall von Myzetoma des Abdomens; Lit. bei Oppenheim). „Die Entwicklung ist sehr langsam und progressiv. Zunächst erscheint die Schwellung an der Sohle, wo in der Tiefe bewegliche, schmerzlose, erhabene, rundliche, verschmelzende, elastische, dunkelrote oder violette Knoten auftreten, welche später käsig erweichen und sich durch Fistelgänge öffnen. Nach Entleerung der weichen Herde, welche oft bis an den Knochen reichen, aber nur selten den Knochen selbst, ähnlich der Aktinomykose, angreifen, entsteht eine tiefe, pigmentierte Narbe, während in der Umgebung neue Knoten auftreten, durch welche der Fuß monstruös anschwillt. Der Fußrücken bleibt lange Zeit verschont, die Wadenmuskulatur atrophiert. Gewöhnlich besteht bedeutende Hyperidrose des Fußes, die Lymphdrüsen sind in der Regel geschwollen. In einem Fall fanden Hatch und Childe gelbliche Körperchen in den geschwellten Inguinaldrüsen. In späteren Stadien greift die Affektion in die Tiefe und verursacht kleinere oder größere Höhlen, sinuöse kommunizierende Kanäle, Periostitis und manchmal selbst Knochenschwund, Veränderungen, welche die Amputation nötig machen. Aus den zahlreichen Fisteln ergießt sich eine meist fötide, eitrige, weißliche oder gelbliche, manchmal hämorrhagische Flüssigkeit, in welcher krümmelige oder mamelonnierte Körperchen von verschiedener Größe und gelber bis schwärzlicher Farbe gefunden werden."

Die erste Beschreibung der Krankheit findet sich bei Kämpfer im Jahre 1712, der sie in Madura, Vorderindien, beobachtet hat und als „Perical" oder großen Fuß bezeichnet. In den folgenden Jahrzehnten folgen sich noch eine Reihe von flüchtigen Angaben, bis 1855 Ballingal wieder ausführlicheres über die Krankheit berichtet und als erster ihre parasitäre Natur erkennt. Noch weiter ging Vandyke Carter, welcher die ersten grundlegenden Untersuchungen anstellte und schon 1861 für die in Indien endemische Form zwei Arten unterschied: „The blak or melanoid and the pale or ochroid variety". Den heftigen Angriffen, welche sich besonders gegen die neue Ätiologie des Madurafußes richteten, trat er 1874 mit seinem klassischen Werke „The Fungus foot of India" entgegen, in welchem er sich zum Beweis seiner Ansichten vor allem auf die Klinik der Affektion sowie auf das Vorhandensein der dunkeln körnigen Massen in dem Fistelsekret stützte. Er vertrat dabei die Auffassung, daß die gelbe Varietät ein Degenerationsprodukt der schwarzen sei, in welcher er den vermeintlichen Erreger als Pilz mit Myzelien und Gonidien gefunden hatte. Berkeley nannte diesen Pilz später dem Entdecker zu Ehren „Chionyphe Carteri".

1886 erweiterte Carter seine Ansicht dahin, daß sein Myzetoma — diesen Namen hatte er für das Krankheitsbild eingeführt — eine mit



der inzwischen von Bollinger u. a. ätiologisch erkannten Aktinomykose nahe verwandte Affektion sei. Durch die Arbeiten von Kanthak, Boyce und Surveyor, Gémy und Vincent, Bassini, Unna und Delbanco, Oppenheim u. a. wurde in der Folge diese Auffassung in dem Sinne bestätigt, daß zweifellos die allernächsten Beziehungen zwischen der gelben Varietät des Madurafußes und der Aktinomykose bestehen. (Über die pathologisch-histologische Abgrenzung gegenüber der Aktinomykose s. speziell die Arbeiten von Unna und Delbanco und Oppenheim.) Der von Vincent erstmals isolierte Pilz hatte kulturell und morphologisch große Ähnlichkeit mit dem von Bostroem isolierten Aktinomyzes. Vincent nannte ihn Streptothrix rubra Madurae.

Die schwarze Varietät stellte sich im Gegensatz dazu als eine Krankheit sui generis heraus, deren Erreger mit der Vincentschen Streptothrix nichts gemein hat und vermutlich zu den höhern Schimmelpilzen gehört. Während ihn Laveran 1902 noch irrtümlicherweise als Streptothrix mycetomi bezeichnet, hat ihn dann Brumpt definitiv abgesondert und „Madurella mycetomi" genannt. Die kulturelle Züchtung ist erst in den letzten Jahren Brault bei einem Fall aus Algier gelungen.

Nachdem die Natur der Myzetome erkannt worden war, mehrten sich die Beobachtungen auch in anderen Ländern und führten nicht nur zur Erkenntnis, daß die Krankheit geographisch außerordentlich verbreitet sei, sondern auch zur Entdeckung einer ganzen Anzahl von Parasiten, welche sich mit den bekannten Formen nicht identifizieren ließen. Man suchte zunächst die Pluralität der Erreger in Bezug auf die gelbe Abart des Myzetoma dadurch zu erklären. daß man der Streptothrix Vincent polymorphe Eigenschaften zuschrieb. Allein die nähere Erforschung der Streptotrichen und die Feststellung ihres großen Artenreichtums machte diese Vermutung hinfällig und, wie für die Aktinomykose, so mußte man auch für den Madurafuß eine größere Anzahl von Erregern annehmen.

Emil Brumpt hat 1906 die zahlreichen Beobachtungen in ausführlicher Weise zusammengestellt und eine erste Systematik der Myzetome versucht. Dabei hatte er nicht nur das von Carter mit „Mycetoma" bezeichnete typische Krankheitsbild des Madurafußes vor Augen, sondern er gebraucht die Bezeichnung „Mycetoma" im weiteren Sinn für alle drüsenhaltigen geschwulstbildenden Pilzaffektionen, also auch für die gewöhnliche Aktinomykose. Die Definition, die er gibt, ist folgende: „Les mycétomes sont des tumeurs mycosiques inflammatoires produisant des grains de couleur et de dimensions variables, formés par un foeutrage mycélien et pouvant être éliminés à l'extérieur par des fistules plus ou moins développées." Brumpt führte acht verschiedene Formen von Mycetoma auf. Bei seiner Einteilung legt er das Hauptgewicht auf die Natur des Pilzes und im besonderen auf die Beschaffenheit der Körner, welche für jede der acht Arten absolut typisch sein und eine



sichere Unterscheidung gewähren sollen, während das makroskopische Aussehen der Tumoren keine differentiellen Merkmale bietet und im wesentlichen vom Alter der Läsion abhängt. Von den beschriebenen Arten gehören zwei zu den Diskomyzeten (Trichomyzeten Petruschkys), zwei zur Gattung Aspergillus, die anderen vier, deren Züchtung noch nicht einwandsfrei gelungen ist, werden nach der Ansicht Brumpts auch dieser Gattung zugeteilt werden müssen. Bis dahin hat sie B. je nach dem Vorhandensein oder Fehlen von Pigment bei seinen provisorisch aufgestellten Arten „Madurella" und „Indiella" untergebracht.

In seinem „Précis de Parasitologie" hat Brumpt das Register der Myzetome noch um weitere fünf Namen erweitert.

In einer systematischen Studie, die sich auf Brumpts Zusammenstellung stützt, unterscheidet Pinoy:

1. die Aktinomykosen oder aktinomykotischen Myzetome, deren Körner aus feinsten nicht septierten Hyphen bestehen,

2. die wahren Myzetome, deren Körner aus breiteren, mit Membran versehenen und septierten Pilzfäden zusammengesetzt sind.

In die erste Gruppe gehören die verschiedenen Erreger der Aktinomykose (Streptothrix bovis Bostroem, Aktinomyces Wolff-Israel, Aktinomyces Thibiergei Ravaut-Pinoy), die Streptothrix Madurae von Vincent und die übrigen von Brumpt bei seinen Myzetomen angeführten Diskomyzeten (Discomyces somaliensis, Discomyces Freery, Discomyces brasiliensis — die beiden letzteren nach Pinoy angeblich identisch —, Discomyces Pelletieri). In der zweiten Gruppe stehen die durch die Gattungen Aspergillus, Madurella und Indiella verursachten Myzetome.

Bei der großen Verbreitung, welche die Myzetome in Asien, Afrika und Amerika haben, ist die Zahl der in Europa beobachteten autochthonen Fälle eine ganz außerordentlich geringe geblieben; dies springt um so mehr in die Augen, als auf unserem Kontinent das klinische Material der ärztlichen Forschung am besten zugänglich ist und auch seltenere Bilder der Beobachtung nicht leicht entgehen.

1886 berichtet Liboureux über eine in Konstantinopel beobachtete Deformation des Fußes, welche er als Madurafuß bezeichnet. Liboureux bezweifelt allerdings die parasitäre Natur und glaubt die Ursache der Affektion in einer Erkrankung des Nervensystems suchen zu müssen.

Ein Jahr darauf veröffentlicht Bassini einen Fall der schwarzen Art, welcher bei einem 45jährigen Mann aus der Gegend von Padua beobachtet worden war. Der Kranke hatte sein Heimatland nie verlassen. Die Affektion war kurz nach der Ausheilung einer Wunde aufgetreten, welche sich der Patient mit einer Mistgabel zugezogen hatte. Die betreffende Gegend begann langsam anzuschwellen und wuchs schließlich zu einem kleinapfelgroßen Tumor mit höckeriger Oberfläche aus. An den prominenten Stellen war die Epidermis häufig aufgelockert und ließ



Körner oder Korpuskel von rauchschwarzer Farbe durchschimmern. Der Prozeß griff in ausgedehnter Weise auf das Fußskelett über. Die schwarzen Körner waren zusammengesetzt aus deutlich septierten und gegliederten Fäden von verschiedener Form und Länge, welche strahlenförmig angeordnet und häufig mit birn- oder keulenförmigen Endigungen versehen waren. Kulturen wurden nicht angelegt.

Köbner, welcher die Körner dieses Falles untersucht hat, fand eine größere Ähnlichkeit mit einem Mukor oder Aspergillus als mit der Streptothrix von Vincent. Tarozzi hält ihn für eine Zwischenform zwischen den Erregern der Aktinomykose und des Madurafußes, Brumpt endlich identifiziert ihn mit Madurella mycetomi, dem Parasiten des klassischen schwarzen Madurafußes.

1900 beschreibt Tusini einen Fall von Aktinomykose des Fußes, welcher mit dem Madurafuß die größte Ähnlichkeit besaß. Es handelt sich um eine 34jährige Italienerin, bei welcher 14 Jahre nach einer mit einer Heugabel erlittenen Verletzung am Unterschenkel in der pigmentierten und etwas erhabenen Narbe rasch erweichende Knötchen auftraten. Die Affektion breitete sich im Verlauf von 10 Jahren allmählich über den ganzen Unterschenkel aus und ergriff schließlich auch den Fuß, der mit der Zeit das typische Bild des Madurafußes darbot; auffallend war dabei die geringe Schmerzhaftigkeit. Im Eiter fanden sich zahlreiche weiße punktförmige Körner, welche den charakteristischen Bau der Aktinomyzesdrüsen aufwiesen. Der Pilz ließ sich isolieren. Auf den Kulturen wuchs derselbe aerob bei Zimmertemperatur und bildete auf Glyzerinagar fleischrote bis scharlachrote, faltige, rosettenförmige Kolonien; Gelatine wurde nicht verflüssigt. Der Pilz ließ sich auf Meerschweinchen subkutan und intraperitoneal überimpfen; es entstanden in mehreren Fällen subkutane und intramuskuläre sowie peritoneale Knötchen mit abszeßartigen Erweichungshöhlen, in welchen sich die Pilze nachweisen ließen. Tusini identifiziert einen Pilz mit der Streptothrix Madurae bzw. mit Strept. roseo-carnea (Rossi-Doria und Gasperini).

1903 demonstrierte Bollinger in Wien einen Fall von primärer Aktinomykose der Fußwurzelknochen, dessen Ähnlichkeit mit dem Madurafuß er hervorhebt. Es handelte sich um einen 64jährigen Militärbeamten, der nie im Ausland gewesen war. Als 11jähriger Knabe hatte er eine Verletzung mit einer Hacke am Fuß erlitten. 37 Jahre später traten nach einem längeren und anstrengenden Marsch Schmerzen im selben Fuß auf und es machte sich eine Schwellung bemerkbar, welche langsam zunahm und nach wiederholten Perioden der Besserung schließlich zu einer mächtigen ödematösen Auftreibung des Fußes führte. Pat. wurde, 64 Jahre alt, operiert. Der Fuß war vollkommen gleichförmig geschwollen und zeigte äußerlich keine Fisteln, noch andere krankhafte Veränderungen. Es wurde die Diagnose auf chronische eitrige Ostitis mit Nekrose der Fußwurzelknochen gestellt und eine tuberkulöse Grundlage vermutet. Bei der histologischen Untersuchung entkalkter Knochenstücke trat das Bild der typischen Aktinomykose zutage. Bollinger

steht nicht an, den Fall ätiologisch auf das 53 Jahre zurückliegende Trauma zurückzuführen, bei welchem die Infektion stattgefunden haben mußte. Da der Autor eine kulturelle Isolierung des Pilzes nicht versucht hat und auch auf eine genaue Beschreibung der Drusen verzichtet, so ist eine Identifizierung seines Falles nicht möglich. Vermutlich handelt es sich um eine Affektion, welche der Aktinomykose näher gestanden hat wie dem echten Madurafuß, da im histologischen Bilde, besonders in Bezug auf die Drusen, Unterschiede bestehen, welche B. nicht hätten entgehen können.

Einen weiteren Fall von Aktinomykose des Fußes stellt M. Milian 1905 in Paris vor. Die Affektion war ein Jahr vorher als tuberkulöse Lymphangitis angesehen worden und hatte erst durch die Entdeckung von Aktinomyzeskörnern, welche tief im Korium lagen und bei einer ersten von dermatologischer Seite ausgeführten Exzision nicht gewonnen worden waren, ihren wirklichen Charakter verraten.

M. macht aus diesem Fall den Dermatologen den Vorwurf, daß sie stets zu wenig tief exzidieren. Aus den histologischen Schnitten ergab sich ohne weiteres die Diagnose Aktinomykose. Die Veränderungen waren absolut typisch. Die ca. 2—3 *mm* messenden charakteristischen Körner waren nur in den tieferen kutanen und subkutanen Partien enthalten. Der Pilz wurde nicht kultiviert. Auch dieser Fall dürfte der echten Aktinomykose zuzuteilen sein.

1906 beobachtete Reynier auch in Paris einen Fall von Mycetoma pedis bei einem Kranken, welcher Frankreich nie verlassen hatte. Der Verlauf der Krankheit war ein außerordentlich chronischer und hat im Laufe von 14 Jahren nur zu einer geringen Hypertrophie des Fußes geführt. Der Fußrücken war mit zahlreichen kleinen Fistelöffnungen übersät, aus denen ein flüssiger Eiter mit massenhaften kleinen weißen Körnchen entleert wurde, welche mit den Exkrementen des Regenwurms eine gewisse Ähnlichkeit hatten. Brumpt isolierte und züchtete daraus einen Pilz mit 1—5 μ breiten septierten Hyphen und mit großen endständigen Chlamydosporen. Er nannte ihn „Indiella Reynieri".

Einen seltenen Fall von Mycetoma pedis veröffentlicht Paolo Bovo. Die Affektion war in Form erbsengroßer Knötchen am Fuß und Unterschenkel eines 74jährigen Mannes lokalisiert. Im Eiter waren schwarze Körner enthalten, welche aus septierten Fäden und Sporenhaufen bestanden. Der Pilz wurde nicht kultiviert. Bovo vermutet wegen der schwarzen Farbe einen Aspergillus (niger oder fumigatus). Brumpt reiht ihn bei seiner provisorischen Gattung „Madurella" ein. Der Kranke heilte nach Exstirpation der kleinen Tumoren (Brumpt).

1907 beschreibt Külbs einen Fall von Aktinomykose der großen Zehe bei einem 27jährigen Kellner. 9 Jahre zuvor war auf dem Rücken der rechten großen Zehe eine akute Entzündung aufgetreten, welche auf die ganze Zehe übergegriffen und zum Ausfall des Nagels geführt hatte. Die Affektion schien in der Folge auszuheilen, doch bemerkte Pat., daß die Zehe allmählich sich verdickte. 1900, d. h. 2 Jahre später, machte



die Schwellung plötzlich erhebliche Fortschritte, so daß der Zehenumfang schließlich das Doppelte des Normalen erreichte. Es traten auf der Oberfläche der Haut Blasen und Pusteln auf, so daß die Zehe 1907 amputiert wurde. Bei der mikroskopischen Untersuchung trat das charakteristische Bild der Aktinomykose hervor mit den bekannten Drusen. Der Knochen war in diesem Fall nicht angegriffen. Der Autor hat keine Kulturen angelegt, so daß eine Identifikation mit dem Madurafuß nicht möglich ist; allein der Charakter der Veränderungen und die Lokalisation scheinen Külbs dafür zu sprechen.

1909 veröffentlicht Tarozzi eine eingehende und vielseitige Studie über einen in Italien beobachteten Fall von Aktinomykose des Fußes. Das durch Amputation gewonnene Präparat, welches Tarozzi zur Untersuchung eingeliefert erhielt, stammte von einem 40jährigen Metzger aus Ilbeno in Sardinien. Der Kranke hatte als 13jähriger Knabe am rechten Fuß in der Gegend des inneren Knöchels eine Schnittverletzung sich zugezogen. Die Wunde heilte in kurzer Zeit aus. 20 Jahre später erlitt er bei einem Sturz eine Distorsion des rechten Fußes, welche eine intensive Schwellung des ganzen Fußes zur Folge hatte. Die Schwellung ging nicht mehr vollständig zurück, sondern entwickelte sich in den nächsten Jahren in äußerst chronischem Verlauf weiter und führte schließlich zu einer vollständigen Fixation des Fußgelenkes. Im weiteren Verlauf kam es zur Ausbildung von wenigen Fistelgängen, aus welchen anfänglich ein dicker, mit der Zeit allmählich immer dünner werdender Eiter entleert wurde. Bei der Amputation war der Fuß mächtig angeschwollen. Die Haut zeigte einige kleinere Erosionen und Ulzerationen, in denen ein Granulationsgewebe zutage trat. Neben der Achillessehne fand sich ein einziger Fistelgang, welcher bis auf den Knochen reichte. Körner im Eiter beschreibt T. nicht.

Das histologische Bild der Gewebsschnitte entspricht nach Tarozzi vollkommen demjenigen der Aktinomykose. Inmitten von kompakten Leukozytenhaufen liegen die Drusen; diese zeigen einen deutlich strahligen Aufbau, sind rundlich, oval, halbmondförmig oder gelappt. Charakteristische Kolben finden sich nirgends, wohl aber zeigen die randständigen, radiär gestellten, $1-1^1/_2\,\mu$ breiten Hyphen keulige Anschwellungen, welche sich gut nach Gram färben.

Der Pilz ließ sich leicht isolieren und verhielt sich kulturell ähnlich wie der Actinomyces albus von Rossi Doria und Gasperini. In B. wachsen kleine weiße Kolonien, welche mit der Zeit zu einer zirka erbsengroßen, schleimigen Masse konfluieren. Auf der Oberfläche der B. bildet sich eine weiße sammetartige Haut von Lufthyphen. Auf Agar entstehen opake festhaftende Kolonien, welche in der Regel bald mit weißen Lufthyphen sich bedecken; auf Glyzerinagar kompakter schneeweißer Belag. Bestes Wachstum auf Glyzerinkartoffel. Auf der Unterseite nehmen die Kolonien eine bräunliche bis schwärzliche Farbe an. Gelatine wird langsam verflüssigt; das Wachstum erfolgt nur aerob. Temperaturoptinum 37°; doch ist das Wachstum auch bei Zimmertemperatur ein gutes.



Morphologisch stellt der Pilz ein Myzel ziemlich breiter unseptierter Fäden dar mit ziemlich großen (4 μ), runden oder ovoiden, terminalen Konidiensporen, welche regelmäßig in 3—4 Wochen alten Kulturen auf Glyzerinagar in reichlicher Menge auftraten. Die Konidien waren in der Regel durch eine deutliche Einschnürung gegen den übrigen Faden abgegrenzt und fanden sich auch in großer Zahl in freiem Zustand. Diese Sporenformen bildeten sich sowohl im kompakten Teil der Kulturen wie in den Lufthyphen, wie auch an den in B. untergetauchten Fäden.

Der Autor erzielte positive Impfresultate bei Kaninchen, weißen Ratten und Meerschweinchen (bei subkutaner, intraperitonealer und intravenöser Einverleibung) und zwar nur dann, wenn im Impfmaterial Konidien enthalten waren. Wo solche fehlten (ganz junge wenige Tage alte Kulturen), verlief die Impfung reaktionslos. Die Veränderungen bestanden in granulomatösen Alterationen mit leukozytären Einschmelzungsherden, in deren Innerem die Pilze, zu strahligen, drusenartigen Haufen vereinigt, sich vorfanden. Die Reinkulturen gingen stets positiv an.

Tarozzi vergleicht seinen Pilz mit der Streptothrix alba von Rossi Doria. Das Vorhandensein von distinkten Sporen steht einer Vereinigung im Wege und stellt überhaupt die Zugehörigkeit zu den Trichomyzeten in Frage. Ich werde noch darauf zurückkommen.

1910 demonstrierte Schmincke in Würzburg einen 55jährigen Mann, der nie in den Tropen gewesen war, mit einer unter dem Bild des Madurafußes verlaufenden Fußerkrankung. Die Affektion hatte vor 10 Jahren mit einer kleinen Schwellung auf dem linken Fußrücken begonnen und in langsamem Fortschreiten zu einer elephantiastischen Verdickung des ganzen Fußes geführt, so daß nach 10jährigem Bestand des Leidens die Amputation ausgeführt werden mußte. Bei der Untersuchung erwies sich fast das gesamte normale Gewebe substituiert durch knotige Granulationsmassen, in deren Innerem braunschwarze, sandkorn- bis schrotkorngroße Körner eingelagert waren. Auch die Knochen waren von den Körnern durchsetzt. Die Oberfläche des Fußes war uneben, höckerig und zeigte mehrere in die Tiefe reichende fistulöse Öffnungen.

Die Drusen hatten folgenden Aufbau: Im Zentrum bröckelige, krümelige, teilweise auch fädige, braunschwarze Massen, an der Peripherie eine helle, größtenteils homogene Randzone, welche nur in ihrem äußersten Teil eine feine radiäre Streifung erkennen läßt. Der helle Mantel besaß auf einer Seite eine Öffnung, aus welcher, ähnlich wie bei den Aktinomyzesdrusen, ein fädiges Wurzelgeflecht austrat. Nach Gram ließen sich Fäden färberisch nicht darstellen, sondern nur sporenartige, kokkenförmige Gebilde, kurze Stäbchen und aus Stäbchen zusammengesetzte Ketten. Die Streifung der peripheren Zone ließ bei Behandlung mit Alkalien eine Zusammensetzung aus feinen Fäden erkennen, welche teilweise aus kleinen Körnerreihen sich zusammensetzten und zuweilen endständige Anschwellungen besaßen. Eine Färbung dieser Elemente nach Gram gelang nicht.



Das die Drusen umgebende Granulationsgewebe zeigte eine Zusammensetzung aus Fibroblasten und Plasmazellen, sowie zahlreiche Riesenzellen, Lymphozyten und Leukozyten waren nur vereinzelt vorhanden. Zwischen den Zellen lagen zahlreiche Sporen, teilweise vereinzelt, teilweise zu Ballen vereinigt. Wo die Drusen fehlten, war das gesamte Gewebe schwielig fibrös umgewandelt. Sämtliche Kulturversuche mißlangen. Eine Identifizierung des Pilzes nach dem Bilde der Drusen ist nicht möglich. Schmincke vermutet eine neue Str.-Art. Seine Beschreibungen lassen auf einen der Heilung nahestehenden Prozeß schließen. Die spärliche Zahl von Leukozýten und Plasmazellen in dem Granulationsgewebe, welche in frischen Herden das Bild beherrschen, die zahlreichen Riesenzellen, sprechen dafür. In diesem Sinne lassen sich auch die Drusen deuten. S. hatte vermutlich fast ausschließlich ältere Individuen vor sich, bei welchen das Myzel schon in weitgehendem Maße fragmentiert bzw. zerfallen war und solide Fäden darum färberisch nicht mehr nachgewiesen werden konnten, wohl aber strukturlose Körnermassen sowie Stäbchen und Stäbchenketten. S. bringt seinen Fall mit dem von Moritz Oppenheim beschriebenen in Beziehung, bei welchem die Drusen durch ein dunkles, die Eisenreaktion gebendes Pigment ausgezeichnet waren; doch konnte S. keinen Blutfarbstoff nachweisen.

1912 publizierte Catsaras zwei Fälle des Madurafußes in Griechenland. Es handelte sich um Erkrankungen bei Leuten, welche in verschiedenen Gegenden Griechenlands wohnten und das Land nie verlassen hatten. Die Affektion bot klinisch das Bild des Madurafußes. Die aus den beiden Fällen isolierten Pilze glichen sich nicht. Brumpt identifizierte einen Pilz mit seiner Indiella Reynieri, den andern mit der Streptothrix Madurae Vincent.

Nach der orientierenden Übersicht (siehe folgende Tabellen p. 306—313) gehe ich zur Beschreibung des eigenen Falles über. Derselbe wurde von Herrn Prof. Bloch in der Baseler medizinischen Gesellschaft am 17. Dezember 1915 demonstriert.

Krankengeschichte.

Anamnese: M. A., 50 Jahre alt, Magazineur, ledig, ist in Novara in Italien geboren und hat dort 30 Jahre gelebt. Seither befindet er sich in Basel.

Patient war früher immer gesund, leidet seit einigen Jahren an einer Leberzirrhose. Im Frühling 1914 erlitt der Patient ein Trauma. Beim Verladen fiel ihm ein mit Eisstücken gefülltes Faß auf den mit Schuh und Strumpf bekleideten rechten Fuß. Es trat in der Folge auf dem Fußrücken oberhalb des Zehenansatzes eine blutige Suffusion auf; die Haut war geschwollen, zeigte aber angeblich keinerlei Verletzungen.



Zusammenstellung der Erreger der unter dem Bilde

Erreger	Streptothrix Madurae (Vincent) 1895	Streptothrix carnea (Rossi Doria — Tusini) 1900 (1891)
Klinisches	Typischer Madurafuß; gelbe Varietät Carters; Mycétome à grains blancs de Vincent von Brumpt. Sehr verbreitet in Afrika, Asien, Südamerika. [Ein Fall in Griechenland (Catsaras).] Sehr langsamer Krankheitsverlauf. Der Knochen bleibt meist intakt.	Fall von Tusini. 34jährige Italienerin. Lokalisation an Unterschenkel und Fuß. Diffuse Auftreibung mit Fistelgängen. Knochengewebe befallen.
Drusen	Körner bis erbsengroß, gelblich, maulbeerförmig; keine typische Kolbenbildung, dagegen häufig knopf- bis strahlenförmige Endanschwellungen der strahlig angeordneten peripheren Fäden.	Körner weißlich, punktförmig, zeigen den charakteristisch strahligen Bau der Aktinomyzeskörner.
Mikroskopisches Aussehen	Fäden wellig, bis 1 μ dick, dichotom (?) verzweigt, spärliche Fragmentation; häufig endständige Anschwellungen.	Verzweigte Myzelien mit Bildung von Lufthyphen und Fragmentationssporen. Fäden lang mit welligem Verlauf. Pilz bedingt ziehlfest.
Kulturen	Aerob. Wachstum nicht sehr üppig, Kolonien anfangs opak, später rosa, rot bis braun, Gelatine wird langsam verflüssigt, Milch koaguliert, opt. 37°.	Aerob. Auf Glyzerinagar kleine, fleischrote bis scharlachrote, faltige, rosettenförmige Kolonien. Rötliche Verfärbung des Nährbodens. Gelatine wird nicht verflüssigt. Opt. nicht angegeben.
Tierpathogenität	Negativ bei Säugetieren, positiv beim Frosch (Koch und Stutzer).	Granulationsknoten nach subkutaner und intraperitonealer Impfung bei Meerschweinchen.
Therapie	Jod wirkungslos. Therapie chirurgisch.	Heilung durch Amputation.

des Madurafußes verlaufenden Mykosen.

Streptothrix (?) Tarozzii (Tarozzi) 1909, nach Tarozzi mit Str. alba (Rossi Doria) identisch	Streptothrix verrucosa (Miescher) 1916
Fall von Tarozzi. 40jähriger Italiener auf Sardinien. Lokalisation am Fuß. Diffuse Auftreibung mit wenigen Fistelgängen. Sämtliche Gewebe befallen.	50jähriger Italiener in Basel. Lokalisation am Fuß. Bildung matscher, höckeriger Granulationen auf dem Fußrücken und am Zehenansatz mit Fistelgängen. Knochen nicht befallen.
Drusen rundlich oder gelappt, an der Peripherie strahlig aufgebaut. Hyphen 1—1·5 μ breit; die randständigen zeigen keulige Anschwellungen, welche sich gut nach Gram färben.	Bis $^1/_2$ *mm* im Durchmesser haltende, weißlich-gelbe, leicht zerdrückbare Klümpchen, aus einem wirren Geflecht fragmentierter Fäden und aus körnigen, durch Zerfall der Fäden entstandenen Detritusmassen bestehend. Keine Gesetzmäßigkeit in der Lagerung der Fäden. Keine Kolbenbildung.
Verzweigtes Myzel aus 1—$1^1/_2$ μ breiten, unseptierten Hyphen. Im Alter zunehmende Körnelung des Fadeninhaltes (Fragmentation?). Charakteristisch ist die Bildung von $H\mu$ breiten, rundlichen, endständigen Sporen auf 3—4 Wochen alten Kulturen.	0·3—0·5 μ breite, meist stark gekrümmte, reich verzweigte Fäden. Fragmentation sehr früh einsetzend, wodurch die enorme Brüchigkeit der Fäden bedingt ist. Myzelien darum wenig solide, leicht zerdrückbar und vom Nährboden ablösbar.
Aerob. Auf Agar opake, festhaftende Kolonien, welche bald infolge starker Lufthyphenbildung weiß werden. Auf der Unterseite im Alter bräunliche bis schwärzliche Verfärbung. Gelatine wird verflüssigt. Opt. 37°.	Aerob. Gutes Wachstum auf zuckerhaltigen Nährböden. Kolonien körnig, verrukös, zu maulwurfshügelartigen Haufen aufgetürmt, von lachsroter Farbe, Lufthyphenbildung nicht konstant, Gelatine nicht verflüssigt, Milch nicht koaguliert noch aufgehellt. Opt. 37°.
Tierimpfung positiv bei Kaninchen, weißen Ratten und Meerschweinchen nur wenn sporenhaltiges Material verwendet wurde.	Granulomatöse Alterationen nach subkutaner und intramuskulärer Impfung bei Kaninchen, Meerschweinchen(?)katze.
Heilung durch Amputation.	Jod wirkungslos. Ausheilung durch Lokalbehandlung mit Pyrogallol-Resorzingelanth.

Erreger	Streptothrix (Discomyces Carougeaui) (Gougerot) 1909	Streptothrix (Discomyces) Somaliensis (Brumpt, Bouffard, Fülleborn) 1906
Klinisches	Einziger Fall in Madagaskar beobachtet. Lokalisation am Fuß sowie in Form knotiger Einlagerungen in der Umgebung der Gelenke. Schwielig fibröse Umwandlung der Gewebe mit zahlreichen bis erbsengroßen Erweichungshöhlen.	Mycétome à grains blancs von Bouffard (Brumpt). Mehrere Fälle im Sudan und in Zentralafrika beobachtet. Lokalisation am Fuß, wobei alle Gewebe befallen werden. Fuß meist stark aufgetrieben, mit höckeriger Oberfläche.
Drusen	Pilz in Haufen im Eiter gelegen, zuweilen in deutlich strahliger Anordnung. Die Entwicklung neuer Fadenknäuel beginnt im Inneren großer Riesenzellen. Bildung von Tyrosinkristallen.	Drusen fischrogenartig rötlichgelb, glatt, nicht zerdrückbar, bis 1 *mm* dick. Die Härte beruht auf der Ausscheidung einer harten Hüllsubstanz. Der junge Pilz findet sich in den peripheren Teilen der Körner von einer grauen Hülle umgeben, welche sein Absterb. überdauert.
Mikroskopisches Aussehen	Fäden im Krankheitsherd wellig, zuweilen verzweigt, entweder aneinander gelagert oder strahlig angeordnet.	Pilz morphologisch ähnlich der Streptothrix Madura. Frühe Fragmentation der Fäden.
Kulturen	Aerob angelegte Kultur gelang nicht.	Wachstum ähnlich d. Madurae. Auf Kartoffel weiße gefältelte Membram, welche gelb aber nie rot wird. In Heuinfus findet im Gegensatz zu Str. Madurae kein Wachstum statt.
Tierpathogenität	—	—
Therapie	—	—

Streptothrix (Discomyces) Freeri (Musgrave and Clegg 1907)	Streptothrix (Discomyces) Brasiliensis (Lindenberg) 1909
(Von Pinoy mit Str. asteroides Eppinger identifiziert.) Mycétome à grains blancs von Musgrave and Clegg (Brumpt). Einziger Fall in Manilla am Fuß eines Eingeborenen.	(Von Pinoy mit Str. asteroides Eppinger identifiziert.) Mycétome à grains blancs von Lindenberg (Brumpt). Einziger Fall am Bein eines Italieners in Brasilien, der dort schon 14 Jahre lang gelebt hatte. Nur Haut und Muskeln befallen.
Drusen gelblich, bis 5 *mm* groß, zerdrückbar, ohne Kolben. An der Peripherie zuweilen strahlige Fadengeflechte, im Inneren Kokkenformen.	Drusen weich, leicht zerdrückbar, gelblich, bis $^1/_2$ *mm* groß, unregelmäßig; keine Kolben; bestehen aus einem Geflecht von Fäden sowie Bazillen und Kokkenformen.
Pilz morphologisch ähnlich der Streptothrix Eppinger. Frühe Fragmentation der Fäden.	Fäden bis 1 μ dick, teilweise fragmentiert.
Aerob gutes Wachstum. Optimum 37°.	Aerob. Opt. Zimmertemperatur. Auf Kartoffeln Kolonien von orangegelber Farbe.
Beim Hund, Affen, Meerschweinchen positiv, beim Kaninchen negativ.	Negativ.
Amputation. Jod wurde nicht versucht.	Amputation. Jodtherapie negativ.

Erreger	Streptothrix (Discomyces) Pelletieri (Laverau, Thiroux und Pelletier) 1906	Sterigmatocystes nidulans Var. Nicollei (Nicolle und Pinoy) 1906
Klinisches	(Von Pinoy mit Str. Madurae identifiziert.) Mycétome à grains rouges (Brumpt). Scheint ziemlich häufig in Indien und Nordafrika. Lokalisation am Fuß, Knie, Thorax.	Mycétome à grains blancs von Nicolle und Pinoy (Brumpt). Einziger Fall in Tunis beobachtet am Fuße einer Eingeborenen. Alle Gewebe befallen.
Drusen	Kleine, rote, sehr dichte Körner, scheinbar aus Zooglöen von Kokken bestehend, welche einen roten Farbstoff produzieren.	Drusen bis erbsengroß. Oberfläche glatt, aus dichten strahligen Fadengeflechten bestehend. Im Zentrum ein Hohlraum, der von einer pigmentierten Zone umgeben ist.
Mikroskopisches Aussehen	In den Drusen scheinbar in Kokkenform.	Typische Aspergillinee mit septierten Fäden und typischen Konidienständen.
Kulturen	Aerob. Kulturen auf kohlehydrathaltigen Nährböden rubinrot, leicht vom Nährboden ablösbar. Temp. Optimum 25–28°.	Wachstum auf Kartoffeln. Opt. 37°.
Tier-pathogenität	—	Für Kaninchen nicht pathogen.
Therapie	—	Jodtherapie wirkungslos.

Aspergillus Bouffardi (Brumpt, Bouffard) 1906	Madurella Mycetomi (Brumpt, Brault) 1902
Mycétome à grains noirs (Brumpt). Einziger Fall bei einem Neger in Afrika am Fuße beobachtet.	Mycétome à grains noirs von Carter (Brumpt). Typische, schwarze Varietät des Madurafußes. Häufig in Indien, ziemlich häufig in Afrika; ein Fall in Italien (Bassini). Lokalisation fast ausschließlich am Fuß; alle Gewebe befallen.
Drusen bis 3 *mm* groß, glatt, elastisch, brüchig, maulbeerförmig; im Zentrum farblos, an der Peripherie schwarz.	Drusen bis 2 *mm* groß mit unregelmäßiger Oberfläche, hart, brüchig, schwarz oder dunkelbraun, aus einem Geflecht septierter Fäden bestehend, welche mächtige Anschwellungen enthalten.
Brumpt schließt aus den Schnitten durch die Drusen auf einen typischen Aspergillus; septierte Hyphenkonidienstände.	Breite septierte Fäden mit rosenkranzartigen Oidien; bildet derbe Sklerotien.
Nicht kultiviert.	Schwer zu züchten; eine Kultur gelang Brault.
—	Inokulation mit Körnern fielen negativ aus.
Jod nicht versucht. Heilung durch wiederholte chirurgische Eingriffe.	Affektion scheint unheilbar, führt nach einigen Jahren zum Tode.

Erreger	Madurella Tozeuri (Nicolle und Pinoy) 1908	Madurella Bovoi (Bovo) 1910
Klinisches	Mycétome à grains noirs von Nicolle et Pinoy (Brumpt). Einziger Fall in der Oase Tozeur (Tunis) beobachtet, nur die Haut schien befallen trotz 18 Jahre langer Dauer.	Ein Fall von Myzetoma des Fußes und des Unterschenkels von Bovo in Italien beobachtet. Nur die Haut schien befallen.
Drusen	Amorphe, bis 1 *mm* große, harte, schwarze Körner, welche aus einem Myzelmantel bestehen, welcher schwarze, degenerierte, zellige Massen einschließt.	Drusen schwarz, aus teilweise versporten Fadengeflechten bestehend.
Mikroskopisches Aussehen	Septierte Fäden mit Oidien und große Chlamydosporen. Der Pilz produziert in den Geweben ein schwarzes Pigment unter der Mitwirkung der Tyrosinase.	Von Bovo als Aspergillus beschrieben. Brumpt reiht ihn vorläufig bei Madurella ein.
Kulturen	Weiße Kulturen, die im Alter gelblich werden und die zuckerhaltigen Nährböden schwärzen.	Nicht kultiviert.
Tier-pathogenität	Für Tauben inkonstant pathogen.	—
Therapie	—	Jod nicht versucht. Heilung durch chirurgische Eingriffe.

Indiella Mansoni (Brumpt) 1906	Indiella Reynieri (Brumpt) 1906
Mycétome à grains blancs von Manson (Brumpt). Einziger Fall, aus Indien stammend, am Fuße eines Eingeborenen.	Mycétome à grains blancs von Reynier (Brumpt). Ein Fall in Paris durch Reynier, ein Fall in Griechenland durch Catsaras beobachtet. Lokalisation am Fuß. Knochen trotz 14jähriger Dauer nicht befallen.
Die Körner oder Sklerotien sind sehr klein, abgeflacht, $^1/_4$ *mm* groß, weiß, hart, nicht zerdrückbar.	Körner weiß, bis 1 *mm* groß, gleichen den Exkrementen des Regenwurmes.
Fäden in den Drusen septiert, bis 10 μ breit, mit mächtigen, endständigen Chlamydosporen.	Faden in den Drusen septiert, bis 5 μ breit, mit großen endständigen Chlamydosporen. Durch Zusammenkleben der Fäden entstehen die charakteristischen Körner oder Sklerotien.
Nicht kultiviert.	Nicht kultiviert.
—	—
—	Jodtherapie wirkungslos.

Die Veränderungen verschwanden im Laufe der nächsten Woche wieder, doch hinterblieb ein dumpfer Schmerz im Fuße, der den Patienten besonders beim Laufen belästigte. Nach einem halben Jahre zeigte sich nun ohne irgend welche Veranlassung auf dem Fußrücken nahe dessen Außenrand eine leichte blaurote Verfärbung inmitten einer langsam zunehmenden Schwellung. Die dumpfen Schmerzen nahmen zu und waren besonders bei Druck auf die Schwellung lebhaft. Nach einiger Zeit trat auf der Höhe der Schwellung ein kleines blaurotes Knötchen auf, welches allmählich bis zur Größe einer großen Erbse heranwuchs. Patient stellte sich in diesem Zustand auf der Poliklinik des Herrn Prof. Egger vor. Die Inzision des Knötchens ergab einen stark sanguinolenten Eiter, in welchem kleinste gelbliche Körnchen auffielen. Diese Körnchen wurden von Dr. R. Massini auf Maltose und Glyzerinagar verimpft. Aus den Kulturen gingen in langsamem Wachstum kleine verruköse lachsrote Kulturen eines Pilzes an, welcher morphologisch Ähnlichkeit mit den Streptotricheen zeigte. Ich habe ein halbes Jahr später die Impfung wiederholt und denselben Pilz in Reinkultur erhalten. Durch meine morphologischen und kulturellen Untersuchungen, über welche die folgenden Abschnitte berichten werden, charakterisiert sich derselbe als eine noch nicht beschriebene Streptothrix, die ich wegen ihrer warzigen körnigen Kulturen Streptothrix verrucosa genannt habe.

Patient wurde mehrere Monate lang ambulant durch Auskratzungen und Ausätzungen behandelt, doch machte die Krankheit trotzdem Fortschritte und erschwerte das Gehen so sehr, daß Patient in das Spital eingewiesen werden mußte. Am 13. April 1915 wurde er in unsere Klinik aufgenommen. Beim Eintritt bot die Affektion folgendes Bild dar:

Hautstatus: Der Fußrücken des rechten Fußes ist vom Ansatz der Zehen an bis auf die Höhe des Sprunggelenkes diffus geschwollen, die Schwellung greift nach vorne auch auf die zweite und dritte Zehe über und reicht seitlich bis an den innern und äußern Fußrand heran. Die Haut über dieser Schwellung ist gespannt, glänzend und durchwegs von intensiv düster livid-brauner Farbe. Die geschwollene Partie fühlt sich derb ödematös an; auf Fingerdruck hinterbleiben tiefe Dellen. Stellenweise, besonders an der abfallenden äußeren Partie der Schwellung, wird schon eine leise Berührung als schmerzhaft empfunden. Aus dieser diffus geschwollenen Unterlage heraus erheben sich mehrere blaurote, kugelige, knollige Tumoren von Senfkorn- bis Flachkirschgröße, welche der Unterlage breitbasig pilzartig aufsitzen und so dicht aneinander anliegen, daß zwischen ihnen schmale, gewundene, tiefe Rinnen ent-

stehen. Die Gebilde liegen innerhalb eines dreieckigen Bezirkes, dessen eine Seite die Ansatzlinie der Zehen darstellt, die andere mit dem äußeren Fußrand zusammenfällt und eine Länge von ca. 5 *cm* mißt. Die Tumoren haben den Charakter von üppig wachsenden Granulationen. Sie sind an den Rändern zuweilen etwas eingebuchtet, lappig, ihre Oberfläche ist stark gewölbt, glatt und von einer äußerst zarten, dünnen, spiegelnden Epidermis überzogen, durch welche das darunter liegende Gewebe bläulichrot hindurchschimmert. Die Konsistenz der Tumoren ist besonders im Zentrum weich schwammig. An einzelnen Stellen schimmern, vom Rot der Umgebung sich deutlich abhebend, durch die Decke hindurch aus der Tiefe stecknadelspitzgroße, gelbliche Punkte hervor. Auf der Höhe einzelner Exkreszenzen liegen kleine, etwas eingesunkene Börkchen, nach deren Entfernung Fistelöffnungen zutage treten. Schon bei schwachem Druck entleert sich in auffallend reichlicher Menge ein stark sanguinolenter, schleimiger, seröser Eiter, in welchem deutlich erkennbar kleinste, kaum über $^1/_4$ bis $^6/_2$ *mm* große, gelblich-weiße, unregelmäßig gestaltete Körnchen auffallen. Die Körnchen sind weich und lassen sich ohne weiteres zerdrücken. Die Eiterentleerung findet auch statt und ist dann zuweilen ganz besonders reichlich, wenn man auf weit entfernt liegende Gebiete im Bereiche der Schwellung drückt, eine Beobachtung, welche Patient selbst gemacht hat und welche darauf hindeutet, daß in der Tiefe ein weitreichendes System von Fistelgängen besteht. Schon bei der geringsten Verletzung der papulösen Effloreszenzen tritt eine profuse Blutung auf, welche oft lange nicht zum Stehen kommt. Im Blut finden sich zuweilen wieder die kleinen Körnchen. Wenn man mit dem Messer einschneidet, so trifft man ein matsches, graurötliches, gelatinöses Gewebe, welches außerordentlich stark blutet. Die Haut ist im Bereich der Granulationen auf der Unterlage fixiert; die Veränderungen scheinen weit in die Tiefe zu greifen. Die Bewegung der Karpophalangeal- und Interphalangealgelenke ist dagegen frei, aktive Extension ist zwar nicht möglich, doch läßt sie sich passiv leicht ausführen. Eine



Röntgenaufnahme des Fußgelenkes ergibt keine pathologischen Veränderungen an den Knochen. Die rechtsseitigen Inguinal- und Femoraldrüsen sind nicht vergrößert. Am rechten Fuß fällt eine deutliche Hyperidrose auf, welche linkerseits nicht besteht.

Allgemeinstatus: Großer, kräftiger Patient, in stark herabgesetztem Ernährungszustand. Haut schlaff, von fahler schmutzig hellgrau-brauner Farbe.

Herz und Lungen: o. B.

Leber in der rechten Mammillarlinie drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens, der Rand scharf, ziemlich derb, druckempfindlich.

Milz: palpabel, reicht bis 2 Querfinger weit unter den Rippenbogen.

Kein Aszites, starke Erweiterung der Bauchdeckenvenen.

Sensibilität, Sehnenreflexe normal.

Urin enthält Spuren von Eiweiß, im Sediment keine Zylinder.

Stuhl normal, nicht acholisch.

Blutbefund: rote 3,300.000, weiße 2100, Hämoglobin nach Sahli 66%; Blutbild: Lymphozyten 26%, Neutrophile 56%, Eosinophile 5%, Mononukleäre und Übergangszellen 13%, keine pathologischen Formen. Wassermannsche Reaktion negativ.

Aus dem weiteren Krankheitsverlauf sind noch folgende Einzelheiten zu erwähnen:

16./IV. 1915. Patient verspürte gestern heftige Schmerzen, die sich in der Nacht außerordentlich gesteigert haben. Am Morgen ist der Verband blutdurchtränkt. Nach seiner Entfernung tritt eine mit reichen Blutkoagulis bedeckte Fläche zutage. Die Schwellung des Fußes hat noch mehr zugenommen; die papulösen Exkreszenzen sind fast um das Doppelte vergrößert, prall, blasenförmig abgehoben, von blauschwarzer Farbe. Die Fistelöffnungen sind erweitert und mit sanguinolentem Serum erfüllt. Auf Druck lassen sich reichliche Blutkoagula aus der Tiefe entleeren.

10./VI. Patient hat täglich $1^1/_2$ *g* Jodkalium per os erhalten. Der Herd wurde versuchsweise, aber ohne sichtbaren Erfolg mit Thorium X und mit Röntgenstrahlen behandelt. Wenig Änderung im Krankheitsbilde. Die Blutungen aus den Fistelöffnungen haben sich mehrfach wiederholt. Allgemeinbefinden schlecht. An Stelle der zur histologischen Untersuchung entnommenen Granulationspapeln quillt aus der Wunde ein glasig transparentes, graurotes, mit Blutgerinseln bedecktes Gewebe hervor. An einzelnen Stellen in der Umgebung der alten Herde beginnt die Haut sich kugelig vorzuwölben. Auf der Kuppe eines dieser kaum stecknadelkopfgroßen, grauroten Papelchen findet sich eine trichterförmig eingezogene Fistelöffnung, welche reichlich sezerniert.

17./VII. Patient erhält seit 16./VI. 2—5—8 *g* Jodnatrium pro dosi in 10%iger Lösung intravenös (nach Klemperer) in 2—3tägigen Intervallen. Die Injektionen werden ohne Nachteil ertragen, haben aber



keinen nachweisbaren Einfluß auf den Verlauf der Krankheit. Die subjektiven Beschwerden sind außerordentlich wechselnd, zuweilen sehr erheblich.

An Stelle der exzidierten Knoten sind eine Reihe neuer getreten. Die Entwicklung erfolgt stets in derselben Weise: Nach vorausgegangenen lokalen Schmerzen von ziehendem und reißendem Charakter — Patient weiß die neuen Stellen immer im voraus genau anzugeben — zeigt sich auf der stark ödematös geschwollenen und düster verfärbten Haut eine kleine knopfartige Vorwölbung von grau-roter Farbe und anfangs derberer, später immer weicherer Konsistenz. Die Exkreszenz wird langsam größer und ragt schließlich als fungöse kugelige Papel mit steilen, oft überhängenden Rändern mehrere Millimeter bis 1 *cm* und mehr über das Niveau der umgebenden Haut. Unter der stark verdünnten transparenten Decke beginnen mehr oder weniger deutlich kleine gelbliche Pünktchen hindurchzuschimmern. Die Haut bricht in der Regel an diesen Stellen, sei es spontan oder auf Druck, durch, was dann meistens eine reichliche Eiterentleerung zur Folge hat. Die vor dem Durchbruch exzessiv gesteigerte Schmerzhaftigkeit geht nachher rasch zurück.

18./IX. Seit dem 18./VII. ist jede interne Behandlung ausgesetzt worden. Patient wird in Analogie zur Lupustherapie ausschließlich lokal mit 20%igem Pyrogallolgelanth behandelt.[1]) Das Granulationsgewebe erweist sich für diesen Eingriff außerordentlich empfindlich; unter der Wirkung des Pyrogallols und Resorzins zerfällt das erkrankte Gewebe in ausgedehnter Weise; es entstehen dadurch tiefe, lochartige Ulzerationen, welche so lange mit dem Gelanth weiter behandelt werden, bis die verdächtigen glasigen matschen Granulationen, die fortwährend aus dem Grunde der Geschwüre hervorwachsen, vollständig verschwunden sind. Unter Vioformsalbe und feuchten Verbänden tritt dann rasche Überhäutung der Defekte ein. Die Therapie ist etwas schmerzhaft, wird aber vom Patienten gut ertragen. Bei starken Schmerzanfällen wird Morphium verabreicht. In der Umgebung der alten Herde zeigen sich fortwährend frische. Das pastöse Ödem des Fußes ist noch vorhanden, doch sind die subjektiven Symptome bedeutend zurückgegangen; nur von Zeit zu Zeit treten zuweilen in sehr akuter Weise Exazerbationen auf, welche meist im Zusammenhang mit dem Erscheinen eines neuen Herdes stehen. Das Allgemeinbefinden hat sich wesentlich gebessert, Patient kann wieder im Garten herumspazieren. Es ist noch nachzutragen daß die Femoraldrüsen zu nußgroßen, auf Druck und spontan schmerzhaften Knoten angeschwollen sind, deren Schmerzhaftigkeit mit den Schmerzanfällen Hand in Hand geht.

29./I. 1916. Die Behandlung mit Pyrogallolgelanth konnte seit mehreren Wochen unterbrochen werden, da sich keine neuen Herde mehr zeigten. Patient wird heute entlassen. Die Affektion ist überall vernarbt und bietet folgendes Bild dar:

---

[1]) Acid. pyrogall., acid. salicylic., Resorcin, Talc. venet., Gelanth. $\overline{aa}$.

Der rechte Fuß sieht jetzt wieder fast völlig normal aus. Die starke Schwellung des Fußrückens ist vollständig verschwunden; es zeigt sich bloß noch eine geringgradige teigig ödematöse Infiltration der Haut, welche am Zehenansatz beginnt, teilweise auf die Zehen übergreift und nach oben sich gegen die Mitte des Fußrückens hin verliert. Auf Fingerdruck hinterbleiben flache Dellen. Die Sehnen der Streckmuskulatur lassen sich ohne Schwierigkeiten durchtasten. Die Haut zeigt wieder normale Färbung mit einem leichten Stich ins Bläuliche. Die Affektion ist äußerlich vollständig abgeheilt; an ihrer Stelle finden sich, der früheren Lokalisation der papulösen Exkreszenzen entsprechend, ausgedehnte Narben. Die Narben sind vollkommen flach, im Niveau der Haut gelegen, an einzelnen Stellen etwas eingezogen und fest mit dem darunter liegenden Gewebe verwachsen. Die Narben sind blaßrot, depigmentiert, von schmalen hyperpigmentierten Säumen umrandet. Die Mitte ist stellenweise noch etwas erhaben, unregelmäßig gewulstet, derb und von blauroter Farbe. In der Umgebung der eingezogenen Stellen findet sich meist eine feine, in die Umgebung ausstrahlende Fältelung der Haut.

Der Fuß ist nirgends mehr spontan oder auf Druck empfindlich; Patient tritt fest auf und läuft ohne zu hinken. Die große Zehe wird normal bewegt, die Bewegung der übrigen Zehen ist im Sinne der Flexion und Extension etwas eingeschränkt, erfolgt aber spontan ohne Schmerzempfindung; bei passiver Bewegung stößt man auf einen federnden Widerstand, der im Bereiche der dorsalen Sehnenscheiden zu liegen scheint. Das ganze Bein weist eine erhebliche Atrophie der Muskulatur auf. Die Lymphdrüsen sind erbsengroß, derb, rechts etwas größer wie links.

Einen Monat später stellt sich Patient mit einem kleinen Rezidiv am Ansatz der zweiten Zehe vor. Es findet sich daselbst auf entzündlich geschwollener schmerzhafter Unterlage ein typisches, hanfkorngroßes, pralles, blaurotes Knötchen, mit einer kleinen Fistelöffnung auf der Kuppe. Durch Druck auf die Umgebung entleert sich ca. 1 *ccm* sanguinolenter Pus, in welchem sich eine große

Zahl der charakteristischen Körnchen finden. Nach wiederholter Ausätzung mit Pyrogallol entsteht ein kleines, tief ausgehöhltes Ulkus, welches in der Folge unter Bildung einer leicht prominenten derben Narbe verheilt.

Im Juni 1916 tritt an derselben Stelle ein zweites Rezidiv auf, welches in der gleichen Weise behandelt wird und in kurzer Zeit klinisch ausheilt.

Patient hat seither keine Erscheinungen mehr gezeigt.[1])

Histologie.

Zur histologischen Untersuchung wurden nur die oberflächlichen papulösen Effloreszenzen verwendet, da aus Furcht, funktionell wichtige Gebilde zu verletzen, ein größerer Eingriff vermieden wurde. Das Verhältnis des Krankheitsprozesses zu den tieferen Geweben konnte darum nicht mit Sicherheit ermittelt werden.

Für die Schnitte erwies sich die Paraffineinbettung als genügend. Wenn schon bei der Extraktion des Einbettungsmateriales einzelne Drusen sich loslösten und teilweise verlagert wurden oder ganz verloren gingen, so machte doch die Deutung dieser Bilder keine Schwierigkeiten; die kategorische Forderung einzelner Autoren, nur Zelluloidinschnitte zu verwenden, finde ich übertrieben. Weniger leicht war die färberische Darstellung der Pilze. Als Färbung diente entweder die gewöhnliche Gramsche Methode oder die von Bostroem angegebene Modifikation mit Weigertschem Pikrokarmin. Auf diese Weise ließen sich junge Elemente leicht darstellen. Ältere entfärbten sich bei der längeren Differenzierung in absolutem Alkohol, welche zur Entfärbung des Gewebes nötig war, zum größten Teil oder auch vollständig und stellten sich dann als eine körnige detritusartige Masse in der Gegenfarbe dar. Wohl der größte Teil der beobachteten Drusen hatte dieses Aussehen. Die Entfärbung in Anilinöl oder in Anilin-

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Pat. ist im Februar 1917 gestorben. Die Sektion ergab tuberkulöse Veränderungen verschiedener Organe (Milz, Leber, Niere). Am rechten Fuß fanden sich außer einigen flachen Narben keine weiteren Veränderungen mehr. Der Knochen war vollständig intakt.

xylol, welche bedeutend schwächer wirkt, gab in diesen Fällen bessere Resultate. Bei anderen Färbungen, wie Hämalaun-Eosin, polychromes Methylenblau, van Gieson etc. genügt schon die zur Aufhellung des Präparates in Xylol nötige kurze Passage durch die aufsteigende Alkoholreihe oder auch bloß die Wässerung, um die angenommene Färbung so stark abzuschwächen, daß die Struktur der Kolonien überhaupt nicht mehr zur Geltung kommt und eine scheinbar homogene, blaß gefärbte Masse vorgotäuscht wird. Bei sorgfältiger Betrachtung und Anwendung starker Vergrößerungen lassen sich auch hier morphologisch dieselben Elemente nachweisen.

Das Bild eines Schnittes durch eine ca. bohnengroße Granulationspapel ergibt bei Färbung mit Hämalaun-Eosin folgende Einzelheiten:

Die Epidermis zeigt im großen ganzen relativ wenig Veränderungen. Sie ist stellenweise etwas verbreitert, die Reteleisten und Papillen sind jedoch auf große Strecken hin durch den Druck des Granulationsgewebes fast oder ganz vollständig abgeflacht. Über den Stellen der stärksten Veränderungen in der Kutis ist die Epidermisgrenze oft sogar glattlinig verstrichen und leicht vorgewölbt. Die einzelnen Schichten der Epidermis sind gut ausgebildet, doch besteht häufig ein parenchymatöses Ödem. Es besteht weder Hyper- noch Parakeratose. An einzelnen Stellen, im ganzen aber recht spärlich, finden sich in der Epidermis Wanderzellen.

Die hauptsächlichsten Veränderungen, meist sehr hochgradiger Art, bestehen in der Kutis und zwar sowohl in den oberen als auch in den tiefsten Schichten bis in die Subkutis hinein. Das normale Kutisgewebe ist in seiner Gesamtheit ersetzt durch ein diffuses Granulationsgewebe, in welches Infiltrate verschiedenster Art eingelagert sind. Das Granulationsgewebe ist in den oberen Partien im papillären und subpapillären Teil teilweise straffer und eher arm an Zellen, teilweise zeigt es schon den nachfolgend beschriebenen Charakter. Die Zellen sind größtenteils spindelige und polymorph gewucherte Bindegewebszellen, zwischen denen meist in spärlicher Aussaat, zuweilen auch in kleinen und größeren Herden vereinigt, Plasmazellen und Lymphozyten liegen. Die Gefäße sind schon hier vielfach sehr stark erweitert, besonders das horizontale Netz im Stratum subpapillare.

In den tieferen Lagen der Kutis bzw. der Subkutis wird das Gefüge des Gewebes zunehmend lockerer, sein Zellenreichtum größer, an manchen Stellen ist es in beginnender Auflösung begriffen. Neben den typischen Plasmazellen, welche an Zahl immer noch das Bild beherrschen, neben Lymphozyten und oft stark in Wucherung begriffenen Fibroblasten, treten auch eigenartige, plasmazellähnliche Riesenformen auf mit dunkel gefärbtem Protoplasma und 2—3 rundlichen, intensiv gefärbten Kernen. In ihrem Innern führen sie häufig Blutpigment in kleineren und größeren Schollen, Kern- und Zelltrümmer, Halbzellen, Blutkörperchen und amorphen Detritus. Zwischen diesen Zellen fällt schon hier ein zunehmender Gehalt an Leukozyten auf, welche ebenso regellos wie die andern Zellen in den lockeren Maschen des Gewebes liegen. Sehr charakteristisch ist der große Reichtum an Blutkapillaren. Dieselben sind häufig stark erweitert und mit Leukozyten und roten Blutkörperchen strotzend gefüllt; die Endothelien werden oft in Proliferation angetroffen, wobei die einzelnen Zellen, mächtig vergrößert, weit in das Gefäßlumen vorspringen. Größere Blutgefäße zeigen häufig eine hyalin verdickte Wandung.

Rote Blutkörperchen finden sich nicht nur innerhalb der Gefäße, sondern in ganz auffallend großer Menge auch fast überall in den Maschen des Granulationsgewebes, in welche sie durch das Platzen der dünnwandigen Gefäße gelangt sind. An einigen Stellen finden sich ausgedehnte kompakte Blutergüsse, welche fast nur aus roten Blutkörperchen, untermengt mit einzelnen Leukozyten, bestehen und die Struktur des Gewebes oft vollständig verwischen.

Mitten in diesem vollkommen diffusen Granulationsgewebe finden sich an einzelnen Stellen besser abgegrenzte knötchenförmige Herde eingelagert. Das Granulationsgewebe zeigt in ihrer Umgebung einen größeren Zellreichtum, welcher durch eine reichlichere Infiltration mit polynukleären Leukozyten bedingt ist. Die Wand der Knötchen besteht in ihrem peripheren Teile aus einer von Leukozyten durchsetzten unregelmäßigen Lage stark gewucherter Fibroblasten und epithelioider Zellen meist von länglicher Form und zuweilen deutlich in Palisadenstellung. Häufig sieht man auch typische Riesenzellbildung, bald nach Art der Langhansschen Zellen, bald wie Fremdkörperriesenzellen. Nach innen löst sich die Struktur des Gewebes vollständig auf zu einem mehr oder weniger kompakten Haufen polynukleärer Leukozyten.

Die Abgrenzung dieser Gebilde ist nicht immer eine scharfe; zuweilen sieht man jedoch am Rande die Fasern des Granulationsgewebes dichter werden und zirkuläre Anordnung annehmen, so daß dadurch lockere bindegewebliche Hüllen entstehen.

Neben den Knötchen von dem oben beschriebenen Bau finden sich kleinere und größere, bis mächtige, leukozytäre Abszesse, welche peripherwärts, ohne scharfe Grenzen, in das gleichförmige, meist stark mit Leukozyten durchsetzte Granulationsgewebe übergehen und gar keine Abkapslungstendenz verraten. Die Abszesse bestehen fast ausschließlich aus Leukozyten und Trümmern aus solchen; stellenweise besteht eine starke Beimengung von roten Blutkörperchen. Zuweilen sieht man auch kleinere strukturlose Detritusschollen, doch fällt nirgends ausgedehntere Nekrose auf. Während in den kleinen Knötchen Gefäße nur in der Wandung vorkommen, im Innern aber eine Seltenheit sind, ist der große Gefäßreichtum auffallend, welcher sich häufig am Rande oder im Innern der großen Einschmelzungsherde findet. Man sieht zuweilen, scheinbar von allem Zusammenhang losgelöst, gut erhaltene Kapillaren, welche in ihrem Innern noch rote Blutkörperchen und Leukozyten führen; ihre Wandung ist häufig aufgesplittert und von Rundzellen durchsetzt.

In den großen Einschmelzungsherden sowohl wie im Zentrum der kleinen Knötchen finden sich stets, von einem dichten Leukozytenwall umgeben, die drusenartigen Pilzgebilde. Sie werden dargestellt durch rundliche oder ovale oder unregelmäßig längliche, häufig auch nierenförmige bis hufeisenförmige, blaßviolette Gebilde, die in toto aus einer scheinbar nicht weiter differenzierbaren, ziemlich scharf umgrenzten, feinkörnigen Masse bestehen, mit blasserem Zentrum und etwas stärker gefärbter Peripherie. Manchmal zeigt auch der periphere Saum einen mehr roten Farbenton; bei Färbung mit polychromem Methylenblau sind diese Gebilde hell bis dunkelviolett gefärbt, immer aber liegen sie innerhalb eines mehr oder minder großen Leukozytenwalls, distinkte Fäden lassen sich auch mit der Immersionslinse nicht deutlich erkennen. Zwischen den Leukozyten findet sich vielfach Detritus.

Fassen wir die charakteristischen Züge des histologischen Bildes nochmals zusammen, so haben wir ein in und unter der Haut gelegenes, lockeres, stark vaskularisiertes, an Plasmazellen, Leukozyten und Lymphozyten reiches Granulationsgewebe,

in welches kleinere und größere Knötchen sowie große bis größere Abszesse eingelagert sind. Die Knötchen sind meist gefäßlos, bestehen aus einem peripheren Wall von epithelioiden Zellen und einem fast rein leukozytären Zentrum und zeigen häufig beginnende Abkapselung. Die größeren Abszesse gehen ohne scharfen Übergang in das diffuse Granulationsgewebe über. In den Knötchen und in den größeren Erweichungshöhlen liegen die Pilzdrusen; das Gewebe zeigt keine Tendenz zur Verfettung; Nekrosen sind selten und finden sich nur im Innern der Abszesse. Bei Färbung nach van Gieson ergeben sich dieselben Verhältnisse; man erkennt hier besonders deutlich die lockere Bindegewebskapsel der zirkumskripten Herde. Färbt man nach Weigerts Elastinmethode, so erkennt man den vollständigen Mangel an elastischen Fasern im ganzen Bereich des Granulationsgewebes.

Ein Vergleich der geschilderten histologischen Veränderung mit den Bildern, wie sie bei anderen Myzetomen beschrieben worden sind, ergibt in Bezug auf den Charakter der Gewebsveränderung weitgehende Übereinstimmungen, welche zum Teil wohl darauf beruhen, daß die Gewebsreaktionen auf Pilzinvasionen aller Art mehr oder weniger einheitliche sind. Von jeher haben darum die Autoren dem Bau und dem Aussehen der Drusen das Hauptgewicht beigemessen. Ich werde diese Verhältnisse in einem besonderen Abschnitt behandeln.

Typisch in allen Fällen ist das gefäß- und plasmazellreiche Granulationsgewebe mit dem vollständigen Mangel an elastischen Fasern, typisch die leukozytären Einschmelzungsherde, in deren Innerem die Drusen liegen, typisch die kontinuierliche Ausbreitung ohne Rücksicht auf Lymph- und Blutgefäße. Während bei der echten Aktinomykose das Granulationsgewebe eine starke Tendenz zur Verfettung zeigt, eine Tatsache, auf

welche schon Baumgarten, Birch-Hirschfeld, Bostroem u. a. hingewiesen haben, gehen die Angaben, welche die Histologie des Madurafußes betreffen, darüber hinweg. Unna und Delbanco betonen bei den von ihnen untersuchten Fällen (gelbe Varietät des Madurafußes) eine charakteristische Kolliquation und hyaline Entartung der Plasmazellen, welche noch in weiter Entfernung von dem in seiner Eiterstraße festsitzenden Pilz stattfinden. Die Veränderungen bestehen in einer Anschwellung und unregelmäßigen Konturierung der Zellen, welche ihre Basophilie zu Gunsten einer immer mehr hervortretenden Azidophilie verlieren; im weiteren Verlauf kommt es entweder zu einer Verflüssigung des protoplasmatischen Inhalts unter starker Aufquellung der Zelle (Kolliquation) oder zu einer mehr oder weniger starken Verdichtung und scholligem Zerfall des Inhalts (hyaline Degeneration). Diese mit den Russelschen Körperchen identifizierten Gebilde werden von allen Autoren sowohl für Aktinomykose wie für Myzetoma als sehr gewöhnlich bezeichnet.

Auch Oppenheim hat sie in seinem Fall von Madurafuß gesehen; er beschreibt überdies eine Zellform, deren Protoplasma sich in größere und kleinere, dunkel gefärbte Granula geballt hatte, welche sich mit Hämatoxylin violett oder blau-schwarz färbten und zwischen denen der Kern stellenweise noch sichtbar war. Diese Zellen hatten eine auffallende Ähnlichkeit mit den pigmentierten Zellen des Melanosarkoms und lagen an einzelnen Stellen so dicht, daß man den Eindruck eines solchen erhielt. Stets bestanden Lagebeziehungen zu den hyalinen Kugeln, so daß ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen beiden zu bestehen scheint.

In meinen Präparaten konnte ich die von Unna beschriebenen Degenerationsbilder auch beobachten. Immerhin waren solche Bilder nicht sehr häufig und fanden sich in größeren Mengen bloß in dem Zellmaterial der Einschmelzungsherde, nicht aber unter den Elementen des noch intakten Granulationsgewebes. Starke hydropische Entartung unter mächtiger Anschwellung des Zelleibs zeigten besonders einzelne Fibroblasten bei starker Durchblutung

des Gewebes. Formen, wie sie Oppenheim beschreibt, habe ich nicht gesehen.

Hervorheben möchte ich in meinen Bildern den Reichtum an großen, außerordentlich intensiv gefärbten mehrkernigen Formen, welche nach ihrem färberischen Verhalten, nach der Struktur der Kerne durchaus die Charaktere der Plasmazellen verraten und durch die häufig in ihrem Protoplasmaleib enthaltenen Einschlüsse phagozytäre Natur bekunden. Vollständig vermißt habe ich die für Aktinomykose charakteristische Tendenz zur Verfettung. Darin zeigt mein Fall viel nähere Verwandtschaft zum echten Madurafuß als zur Aktinomykose. Gegenüber jenem besteht aber darin ein wesentlicher Unterschied, daß die hochgradige Neigung zu bindegeweblicher Abkapselung und Induration älterer Herde, welche allmählich zu der charakteristischen derben Schwellung des Fußes führt, weder im histologischen Bilde ersichtlich ist, noch im klinischen Verlauf der Affektion sich kund gegeben hat. Ich muß allerdings zugeben, daß meine Präparate relativ junge Zustände darstellen, in welchen zweifellos eine Neigung zu fibröser Abkapselung sich wenigstens an den kleinen Knötchen kund gibt.

Drusen.

Die aus den Fistelgängen entleerten Körnchen stellen kleinste, bis höchstens $1/2$ Millimeter große, meist aber viel kleinere Gebilde dar von gelblich-weißer Farbe; sie haben die Gestalt kleiner, ganz unregelmäßig geformter Klümpchen und Flöckchen, eine weiche, fast schleimige Konsistenz und lassen sich ohne weiteres zerdrücken. Unter dem Mikroskop erweisen sich dieselben als bräunlich-gelbe, unregelmäßig schollige Gebilde, welche von einem dichten Mantel von Leukozyten umgeben sind. Andeutungen einer strahligen Struktur, von Kolben und dergleichen, haben wir nie gefunden.

Bei sehr starker Vergrößerung löst sich das Gebilde auf in einzelne unregelmäßig geformte, gelblich-grünliche Schollen und zellartige Gebilde, welche dicht aneinander



lagen und teils homogen glasig, teils fein gekörnt aussehen. Auch jetzt sind keine deutlichen Fäden zu erkennen; nur innerhalb der Zellen fallen kleine, teilweise aneinander gelagerte Körnchen auf, welche das Licht stärker brechen. Bei Zusatz von Kalilauge oder Essigsäure treten diese Körner deutlicher hervor; sie erweisen sich als sehr kleine kokkenförmige Gebilde, welche meist gruppenweise oder in kurzen, unregelmäßig gewundenen Reihen beieinander liegen. Daneben sieht man hie und da auch äußerst zarte, stark lichtbrechende Fadenstücke. Die Fäden sind unregelmäßig geknickt und gebogen, enthalten meist größere, den Querschnitt überragende, stark lichtbrechende Körner und besitzen zuweilen kurze Verzweigungen. Bekommt man ganz junge Drusen zu Gesicht, so findet man auch längere, stark lichtbrechende, äußerst feine, weniger stark gebogene und verzweigte Fadenstücke, welche vollkommen homogen erscheinen. Zerzupft man das Präparat, so liegen nachher die Pilzelemente frei umher; nirgends finden sich Beziehungen zu den scholligen Massen der Leukozytenleiber oder Andeutung von kolbenartigen Gebilden.

Färbt man einen Eiterabstrich nach Gram, so stellen sich die Drusen in allen Größen als vielgestaltige, intensiv violette Gebilde dar, welche aber meistens gar keine Struktur erkennen lassen, da sie ein gallertig zusammenhängender Leukozytenmantel allseitig umschließt und nur die Farbe diffus durchschimmern läßt. Zuweilen bei mehr seröser Beschaffenheit des Substrates findet man auch freie Drusen, d. h. solche, welche ihre leukozytäre Hülle beim Ausstreichen verloren haben, ohne selbst zu zerfallen und auf diese Weise recht anschaulich zur Darstellung gelangen. Man erhält dabei je nach dem Alter ganz verschiedene Bilder. Junge Individuen bestehen aus einem dicken Knäuel vielfach gewundener, $^1/_4$—$^1/_2$ μ breiter, meist intensiv gefärbter Fäden, welche überall an der Oberfläche radiär aus den Drusen austreten und in unregelmäßigem, etwas welligem Verlauf zwischen die Leukozyten eine kurze Strecke weit eindringen. Man erkennt an diesen Fäden spärliche Verzweigungen, welche in der Regel dichotom, seltener

lateral erfolgen. Die Färbung der Fäden ist keine homogene, sondern vielfach eine außerordentlich ungleichmäßige. An vielen Fäden gibt sich deutlich ein Zerfall in gefärbte und ungefärbte Partien zu erkennen, wobei teilweise bloß Unregelmäßigkeiten in der Kontinuität der Fäden entstehen, teilweise Körnerreihen sich bilden. Die Körnchen sind dabei von ungleicher Größe und sehr verschiedener Gestalt; in der Regel entspricht der Durchmesser demjenigen des Fadens, doch kommen Abweichungen nach beiden Seiten vor. Zwischen den Körnern liegen blaßblau gefärbte Glieder, welche die leere Fadenmembran darzustellen scheinen. In Zupfpräparaten solcher Drusen erkennt man dieselben Gebilde meist zu kleinen und kleinsten Fragmenten zertrümmert. Neben diesen Elementen bemerkt man dabei auch längere, blassere Fadenstücke, welche zuweilen noch spärliche, gefärbte, kleinste, staubartige Körnchen enthalten und absterbende oder abgestorbene Formen darstellen dürften. Ältere Drusen scheinen auf den ersten Blick aus einer strukturlosen Körnermasse zu bestehen. Betrachtet man sie genauer, so wird der Zusammenhang der Körner zu Fäden ersichtlich, indem in den Lücken zwischen den Körnern zuweilen ganz blaß gefärbte oder auch völlig farblose Verbindungsglieder erscheinen. Die Fäden sind reichlicher verzweigt als die der jüngeren Drusen und zu wirren Knäueln verschlungen, so daß ihr Gefüge mehr zu erraten als zu erkennen ist. Einzelne wohl besonders alte Drusen bestehen nur noch aus einem amorphen, aus kleinsten Körnchen bestehenden Klumpen, der die Gram-Farbe nur noch ganz schwach angenommen hat.

Die von der Oberseite der Drusen abgestreifte Hülle liegt häufig als Ganzes oder zu einzelnen Schollen zerfallen in der Nähe der Druse. Sie besteht aus einer unregelmäßig konturierten, in der Mitte ziemlich gleichförmigen Masse, welche, sofern ihre Unterseite nach oben blickt, noch einige kürzere und längere adhärente Fadenstücke trägt. Sie läßt überall deutlich ihre Zusammensetzung aus einzelnen runden zellulären Gebilden erkennen. Stellenweise erblickt man sogar die undeutlichen, meist

durch etwas stärkere Färbung hervortretenden Umrisse der Kerne oder Trümmer davon. Gegen die Peripherie zu grenzen sich die Leukozyten immer deutlicher gegeneinander ab und zeigen auch färberisch ein normales Verhalten. Sie stellen sich meist in der Gegenfarbe dar, während die inneren Partien häufig einen blaßvioletten Farbenton besitzen.

Untersucht man die Drusen in den Gewebsschnitten, so ist man erstaunt über die relative Eintönigkeit der Bilder. Die Pilzkolonien stellen sich dar als runde, ovale, nierenförmige, halbrundförmige, hufeisenförmige oder auch ganz unregelmäßig lappige Gebilde, welche folgenden typischen Bau aufweisen:

Die Peripherie ist stets gebildet von einem Kranz dicht nebeneinander liegender Leukozyten; die Kerne sind meist gut erhalten und normal gefärbt, zuweilen pyknotisch, nur selten trifft man eine deutliche Karyorrhexis. Das Protoplasma der Zelle ist zuweilen, aber nicht regelmäßig, radiär spindelförmig in die Länge gezogen, so daß eine Art Palisadenstellung zu stande kommt, welche mitunter außerordentlich gleichförmig um die ganze Druse herum ausgeprägt ist und bei ganz flüchtiger Betrachtung Kolben vortäuschen könnte.

Das von den Leukozyten eingeschlossene Gebilde besteht bei Gram-Färbung aus einer mehr oder weniger amorphen, zuweilen verwaschen körnigen Grundsubstanz, welche bei Nachfärbung mit Saffranin eine blaß violett-rote bis rein saffranin-rote Farbe annimmt und nach außen mit den Leukozyten innig zusammenhängt. In diese Grundsubstanz sind in außerordentlich großer Zahl und regelloser Anordnung kleine und kleinste Pilzelemente eingelagert. Dieselben bestehen scheinbar aus ganz unregelmäßigen, runden oder länglichen, kokkenförmigen Gebilden und aus kurzen gewundenen Fadenelementen, welche häufig einen ganz unregelmäßigen Querschnitt besitzen und stets eine Differenzierung ihres Inhaltes in hellere und dunklere Partien zeigen, so daß dadurch der Eindruck eines knorrig verkrümmten, granulierten Stäbchens entsteht. Manchmal sind an den Fäden kurze Zweigansätze zu be-



obachten. Bei dickeren Schnitten gelingt es, die Fäden in einzelnen Fällen auf größere Strecken zu verfolgen. Man erkennt dabei oder errät vielmehr die Zusammengehörigkeit der beschriebenen Formen zu einem aus unzähligen, äußerst stark verkrümmten und dicht miteinander verfilzten Fäden bestehenden Myzel. Jede Spur einer bestimmten Anordnung oder Lagerung der Fäden scheint zu fehlen; zuweilen ist ihr Gefüge in den inneren Partien der Druse, besonders wenn dieselbe einen größeren Querschnitt aufweist, etwas lichter, doch besteht darin keine Gesetzmäßigkeit.

Am Rande grenzen die Pilzelemente unmittelbar an den Leukozytenwall an. Zwischen die Leukozyten eindringende Fäden, wie ich sie bei ganz jungen Drusen im Eiterausstrich beobachten konnte, habe ich in den histologischen Schnitten nur ganz selten gefunden. Knopfartige oder keulige Anschwellungen peripherer Fadenenden, wie sie von manchen Autoren (Bostroem, Schicha, Vincent u. a.) beschrieben werden, habe ich nie gesehen.

Läßt man die Präparate zur Differenzierung sehr lange im absoluten Alkohol liegen, so geben die Pilzelemente ihre Farbe zum größten Teil ab und die Drusen erscheinen nur noch als feingekörnte, rote Gebilde, in denen ganz spärliche blaue Granula enthalten sind. Bei starker Vergrößerung erkennt man dann immer noch den oben geschilderten Bau. Entfärbt man nur kurze Zeit oder mit Anilinöl, so erhält man zuweilen dunkelviolettrote Fadengeflechte und von einer roten Grundsubstanz ist fast nichts mehr zu sehen.

Im gleichen Präparat trifft man häufig durch ihre violette Farbe aus dem Bild hervortretende Drusen mit zahlreichen gut gefärbten Pilzelementen neben rein roten an, welche gar keine Pilze mehr zu enthalten scheinen. In diesem Fall liegen zweifellos ältere Elemente vor, welche ihre Farbe vollständig verloren haben. Zuweilen treten in ihnen noch einzelne, gut gefärbte Körner auf; diese sind dann oft von beträchtlicher Größe. Ich habe die



Verhältnisse der Gram-Färbung auch an den Elementen der Kulturen untersucht und dort dasselbe nach dem Alter verschiedene Verhalten gefunden.

Eine Beobachtung scheint mir von besonderer Bedeutung; die in den isolierten Knötchen befindlichen kleinen Drusen erwiesen sich ausnahmslos viel ärmer an gut gefärbten Pilzelementen als die in den großen Eiterherden gelegenen. In der Regel waren überhaupt gar keine Pilze mehr färberisch in ihnen nachzuweisen. Wir haben es also ohne Zweifel mit älteren, degenerierten, im Absterben begriffenen Individuen zu tun. Für die Deutung der Knötchen ergibt sich daraus die Folgerung, daß man sie nicht als primäre Zustandsbilder im Krankheitsprozeß auffassen darf, sondern im Gegenteil annehmen muß, daß sie sekundär um absterbende Drusenfragmente stattfindende Heilungsvorgänge darstellen. Schon Bostroem weist darauf hin, daß die jungen wachstumskräftigen Drusen stets „einen ausgedehnten Zerfall und eine beinahe dünnschleimige oder emulsionsartige Verflüssigung der Gewebe zur Folge haben und immer inmitten der abszeßartig erweichten Massen liegen. Die älteren Drusen finden sich dagegen vorzugsweise in dem soliden Granulationsgewebe, welches im Zustande lebhafter Reaktionstätigkeit sich befindet, deren Endresultat schwielige bindegewebliche Abkapselung bildet."

Die in meiner Beschreibung erwähnte blaßrote Grundsubstanz der Drusen, in welche die Pilze scheinbar eingelagert liegen, setzt sich vermutlich aus zwei Elementen zusammen: aus abgestorbenen oder nicht mehr nach Gram färbbaren Pilzelementen und aus den Zerfallsprodukten untergegangener Leukozyten. Ältere Drusen bestehen sozusagen ausschließlich aus dieser rotgefärbten Masse, in welche zuweilen ganz spärliche Gram-positive Pilzreste in Form größerer, rundlicher, sporenartiger Elemente eingelagert sind. Junge Individuen dagegen bilden ein kompaktes Myzel, welches eine Zwischensubstanz fast gar nicht erkennen läßt und direkt an die Leukozyten angrenzt. Wenn

man ganz alte Maltoseagarkulturen nach Gram färbt, so erhält man ganz ähnliche Verhältnisse, wie sie die alten Drusen darbieten d. h. ebenfalls einen körnigen rot gefärbten Detritus, welcher zuweilen noch einzelne, violett gefärbte Elemente einschließt.

Der Anteil der Leukozyten an der Grundsubstanz ist weniger leicht nachzuweisen. Doch spricht eines dafür: Die an der Peripherie gelagerten Leukozyten zeigen zuweilen bei erhaltener Färbbarkeit ihrer Kerne eine so innige Verschmelzung ihrer protoplasmatischen Leiber, daß auch bei solchen Elementen, welche genau auf gleicher Höhe liegen, keine Grenzen mehr wahrgenommen werden können. Das Protoplasma ist häufig körnig schollig zerfallen und geht ohne Grenzen in die Grundmasse der Pilzdruse über; in einer Druse fanden sich innerhalb dieser Masse noch kleine gefärbte Kerntrümmer.

Außerhalb der Druse konnte ich freie Pilzelemente mit Sicherheit nicht feststellen; die ganz wenigen Bilder von einzelnen, frei zwischen den Gewebszellen liegenden, zuweilen auf Leukozyten aufgelagerten, meist isolierten Fadenfragmente wage ich nicht in diesem Sinn zu deuten, da bei der Extraktion des Paraffins und auch im weiteren Verlauf der Färbung zuweilen ganze Drusen oder Teile davon verlagert und an ganz anderer Stelle angetroffen wurden; daß dabei auch Fadenteile frei werden konnten, liegt auf der Hand.

Die Beziehungen der Drusen zu den verschiedenen Zellarten ist eine eindeutige. Stets sind sie von einem dichten Mantel von Leukozyten umlagert und auch in ihrer Umgebung bilden die Leukozyten das vorherrschende Element. Gewisse Abweichungen von diesem Verhalten zeigen dagegen die inmitten des Granulationsgewebes liegenden Gebilde, welche, wie ich bereits ausgeführt habe, als absterbende oder abgestorbene Drusen und Drusenfragmente anzusprechen sind. Der sie umgebende Leukozytenmantel ist weniger dicht, weist oft große Lücken auf, in nächster Nähe tritt ein Wall von Granulationsgewebe aus Epithelioiden, Lymphozyten, Plasmazellen und Riesenzellen auf,



welche zuweilen sehr dicht an die Druse herantreten; diese ist dann häufig schon in beginnender Auflösung begriffen, unscharf konturiert oder schollig zerfallen.

Auch andere Autoren berichten über das Erscheinen von Riesenzellen in nächster Nähe der Druse als Zeichen für den baldigen Untergang derselben. Delbanco konnte in einem amerikanischen Fall von Madurafuß eine mächtige Lage von Riesenzellen beobachten, welche dem fungus en masse aufsaßen. In dem Fall von E. Dübendorfer besorgten die Leukozyten das Zerstörungswerk, indem sie in schmalen Zügen in die Druse eindrangen und dieselbe dadurch zum Zerfall brachten.

Eine Abgrenzung meiner Pilzdrusen gegenüber den wohl charakterisierten Elementen der Aktinomykose, wie sie Bostroem und Wolff-Israel beschrieben haben, ist nicht schwer. Die wesentlichen Unterschiede sind der Mangel charakteristischer Kolben und der vollkommen regellose Bau junger wie alter Individuen. Auch das Aussehen der Fäden hat mit denjenigen bei Aktinomykose nichts gemein. Bei der Aktinomykose ist wenigstens in den jungen Drusen auch auf Schnitten ihre Form noch mehr oder weniger wellig, der Zerfall ihres Inhaltes in Granula nur ein teilweiser. Der Verlauf meiner Pilzfäden ist dagegen ein so unregelmäßiger, daß auf Schnitten nur ganz selten längere Partien intakt bleiben und das ganze scheinbar als Körnermasse imponiert. Die Fäden sind nie homogen, sondern stets mehr oder weniger fragmentiert. Ganz junge Aktinomyzesdrusen können, wie schon Bostroem betont, auch ohne Kolben angetroffen werden. Bei den jüngsten scheint das sogar die Regel zu sein. Auch Wright und Dresel führen diese Tatsache gegen die allzu einseitige Verwertung der Kolben für die Diagnose der Aktinomykose an. Allein schon in diesen Fällen würde das Aussehen der Fäden für die Beurteilung entscheidend sein.

Ein Vergleich mit den beim Madurafuß beschriebenen Drusen ist weniger leicht, da die Beobachtungen der verschiedenen Autoren sich nicht völlig decken. Immerhin scheint auch bei diesen eine größere Gesetzmäßigkeit im Bau zu bestehen.

Nach den Beschreibungen von Vincent sind die Drusen aus einem feinen Myzel zusammengesetzt; die einzelnen Fäden verzweigen



sich unter verschiedenen Winkeln, die Zweige sind 1—1·5 μ breit, an der Peripherie sind die Fäden strahlenartig angeordnet, zeigen aber keinerlei Keulen, wohl aber findet man an den Enden der Fäden oft knopfähnliche, bis 2 μ dicke Endigungen. Das Protoplasma ist in den Fäden diskontinuierlich angeordnet, bald verdichtet, bald rarefiziert, im Innern der Fäden findet man unregelmäßige Körner.

Im Gegensatz zur Beobachtung Vincents berichten andere Autoren wie Kanthak, Unna und Delbanco, Hewlett über den regelmäßigen Befund radiär gestreilter Hüllen oder distinker Kolben. Kanthak unterscheidet am Pilzmyzel drei Zonen: 1. eine zentrale weniger dichte, 2. eine tief gefärbte und dichte Marginalzone und 3. peripherisch lagernde Bündel feiner Fäden; die Fäden sind leicht gewellt und bisweilen korkzieherartig gedreht. Kokkusartige Gebilde sah Kanthak bei der gelben Form des Myzetoma nicht. An der Peripherie findet sich eine Franse transparenter glasiger Strahlen. Die Gestalt der Strahlen ist entweder keulenförmig oder zart keilförmig und oft lang und auffällig. Strahlen und Myzel können abwechselnd fehlen. Bei ganz jungen Individuen fehlt ein Strahlenkranz.

Unna beschreibt dicht gereihte Kolbenmassen, die dem Pilzrasen überall nach außen fächerförmig aufsitzen und ganz eigentümliche arabeskenartige, an Fächerpalmen erinnernde Figuren bilden. Die Kolben sind nicht nur bedeutend größer als die Kolben der Aktinomyzes, sondern auch tinktoriell von ihnen verschieden, indem sich nur die jungen Elemente rot färben, während die älteren dagegen gar nicht oder nur sehr blaß die Farbe annehmen und meist sehr schwer zur Darstellung zu bringen sind.

E. Dübendorfer spricht bloß von einer intensiv rot gefärbten Randzone, welche sie als eine Art Kapsel auffaßt.

Oppenheim beschreibt dunkelblau gefärbte Massen, welche an ihrem Rand von feinen und feinsten Fäden besetzt sind, die nur geringe Länge erreichen. Diese Fäden zeigen keine Segmentierung, wohl aber treten in ihrem Innern in unregelmäßigen Abständen farblose Stellen auf. Die Fäden liegen in einer bei Methylenblaufärbung lichtblauen Masse, welche an einzelnen Stellen eine Parallelstreifung erkennen läßt; nur einige Male ist es Oppenheim gelungen, einen deutlichen Strahlenfächer um die Pilzfäden wahrzunehmen. Die zentrale, aus lockeren Fäden bestehende Zone Kanthaks konnte O. nicht nachweisen. O. führt seine abweichende Beobachtung darauf zurück, daß sich der Pilz seines Materials von demjenigen der Kanthakschen Fälle unterscheidet.

Da den genannten Autoren außer Vincent und Dübendorfer Kulturbeobachtungen fehlen, hat diese Möglichkeit natürlich für alle dieselbe Bedeutung. **Aus den verschiedenen Beschreibungen geht jedenfalls hervor, daß ein bestimmter charakteristischer Bau der Druse des Madurafußes noch nicht feststeht und daß in dieser Richtung noch weiter geforscht werden muß.**

Auf einen Vergleich meiner Drusen mit den verschiedenen Formen der Autoren glaube ich verzichten zu dürfen, da ich demselben keinen großen Wert beimesse. Das Bestreben, der Morphologie der Druse für die Diagnose des Pilzes eine besondere Bedeutung zuzusprechen, hat bis jetzt keine ersprießlichen Früchte eingebracht. Die Druse ist ein noch zu wenig erforschtes, vermutlich in weiten Grenzen variables Gebilde, dessen Aufbau von Faktoren abhängt, welche wir noch nicht kennen. Jedenfalls spielt das Alter, die spezielle Pathogenität des Stammes und die Eigenart des Wirtes eine große Rolle. Arten, welche auf dem Menschen als freie Fäden ohne bestimmte Anordnung wachsen, wie beispielsweise die Streptothrix asteroides (Eppinger), können, auf das Tier übertragen, typische Drusen mit schön entwickeltem Kolbenkranz bilden (Nakayama). Auch mein Pilz hat im Tierversuch keulenartige Involutionsformen gebildet, welche in den menschlichen Präparaten zu finden ich mich vergebens bemüht habe. Daß auch Aktinomyzesdrusen ohne Kolben vorkommen, habe ich bereits erwähnt. Ob das Alter allein dafür verantwortlich gemacht werden muß, bleibt eine noch offene Frage.

In der Beschaffenheit der Pilzfäden differentielle Momente zur Unterscheidung suchen zu wollen, würde zweifellos auch zu Fehlschlüssen führen, denn nicht nur verwirren das mit dem Alter verschiedene Aussehen der Pilze und die damit verbundenen Fragmentationsvorgänge im Protoplasma der Fäden die Deutung der Bilder, sondern die Unterschiede zwischen den einzelnen Arten sind an sich keine erheblichen, ja sie können zuweilen vollkommen fehlen.

Ein klassisches Beispiel für die gänzliche Unmöglichkeit, zwei vollständig verschiedene Organismen an ihren Drusen zu erkennen, stellen die beiden Hauptrepräsentanten unter den Erregern der Aktinomykose dar, die Streptothrix bovis Bostroem und der Aktinomyces Wolff-Israel. Beide sind morphologisch und kulturell durchaus von einander verschieden und trotzdem bilden sie in den Krankheitsherden vollkommen identische Drusen; die ausführlichen Beschreibungen beider Autoren lassen darüber keinen Zweifel zu. Der Verdacht, daß ein Irrtum dieser merkwürdigen Tatsache zu Grunde liegt, ist natürlich

nicht ausgeblieben. (Ich trete im folgenden auf diese Streitfrage näher ein, da sie auch für die ganze Gruppe Bedeutung hat.) So erklärt Wright, gestützt auf ein großes kasuistisches Material, den anaeroben Aktinomyzes W. J. als einzigen authentischen Erreger der Aktinomykose; den von Bostroem gezüchteten Pilz bezeichnet er als eine aus der Luft stammende Verunreinigung. In neuester Zeit hat Dresel auf Grund eines noch größeren Materials eine ähnliche Ansicht ausgesprochen. Aus einem eingehenden Studium der Bostroemschen Arbeit sowie aus eigenen Kulturversuchen glaubt er schließen zu dürfen, daß Bostroem in seinen gefärbten und ungefärbten Präparaten Fälle von Mischinfektion vor sich gehabt und die verschiedenen Wuchsformen beider als zu einem Pilz gehörig beschrieben hat. Gegen Bostroem führt er besonders die Tatsache ins Feld, daß jener stets nur auf aerobem Wege seine Pilze isolierte, den anaeroben A. Wolff-Israel somit gar nicht erhalten konnte. Dafür spricht auch der Umstand, daß B. sehr viele Versager hatte und darum sich genötigt sah, ganz unverhältnismäßig große Zahlen von Kulturen anzulegen. Auch die von anderen Forschern (Gasperini, Schiota, Pinoy) isolierten aeroben Pilze vom Typus Bostroem deutet Dresel als Mischinfektion, wobei der eigentlich pathogene anaerobe Pilz übersehen wurde.

Der gegenüber Bostroem erhobene Vorwurf hat zweifellos eine gewisse Berechtigung; allein es darf nicht unberücksichtigt bleiben, daß der Pilz Wolff-Israels nur bedingt anaerob ist und selbst bei der ersten Impfung, wenn schon in sehr kümmerlicher Weise, auch aerob angehen kann, wie ich mich bei einem Fall von Lungenaktinomykose selber überzeugt habe. Schiota hat seine Spezies B, die dem Typus Wolff-Israel entspricht, auch zuweilen auf Agarplatten in aerobem Zustand erhalten. Der Beobachtung Bostroems könnte eine solche Erscheinung wohl kaum entgangen sein, da er in 11 Fällen seinen Pilz gezüchtet hat.

Im Bedürfnis nach ätiologischer Einheitlichkeit tritt Dresel, wie das schon vor ihm Wright getan hat, auch dem Erreger des Madurafußes der Streptothrix Vincent mit Skepsis entgegen. Er äußert sich dabei folgendermaßen: „Zum Schluß sei auf den Befund bei der Madurafußerkrankung hingewiesen. Die in der Literatur angegebenen Kulturergebnisse sind so verschieden und widersprechend, daß man sich von dem eigentlichen Erreger der Krankheit kein rechtes Bild machen kann. Wenn bisher nur aerobe, sich wie Streptotricheen verhaltende Pilze gezüchtet sind, so legen doch die den Aktinomyzesdrusen sehr ähnlichen Befunde im Eiter den Gedanken nahe, ob nicht die aeroben Pilze auch nur eine Mischinfektion darstellen und daß der eigentliche Erreger noch nicht gezüchtet ist."

Dresel hält nur den anaeroben Aktinomyzes Wolff-Israel für fähig, charakteristische Drusen zu bilden. „Den aeroben Pilzen, so weit sie in menschlichen Krankheitsherden gefunden sind, ist gemeinsam, daß sie wohl gelegentlich als makroskopisch deutlich sichtbare Knötchen oder



Klumpem im Krankheisherde vorkommen, meist aber nur als isolierte Fäden oder Verzweigungen im Eiter liegen, aber bei eingehender Untersuchung den Drusenaufbau, besonders jede Bildung von Keulen oder Kolben vermissen lassen." Der von mir beschriebene Fall würde bei dieser Gruppe einzureihen sein, da er nicht „Drusen" im Sinne Dresels bildet, desgleichen auch die übrigen aus drusenartigen Gebilden von anderen Autoren isolierten Sreptotricheen (vide die Myzetome Brumpts).

Dresel scheidet, gestützt auf diese Annahme, die typische Aktinomykose klinisch und ätiologisch scharf von den Streptotrichosen ab, eine Sonderung, die theoretisch durchaus einleuchtet, zumal der Pilz Wolff-Israels kulturell und morphologisch nur sehr wenig mit den übrigen Trichomyzeten gemein hat, welcher aber doch noch eine Reihe von Beobachtungen entgegenstehen, deren Integrität durch eine bloße Vermutung nicht einfach negiert werden darf. Wenn man die große Ähnlichkeit der pathologisch-histologischen Bilder bei den verschiedenen Affektionen berücksichtigt und bedenkt, daß auch bei anderen aeroben Streptothrixformen nicht nur konstant Drusen, sondern zuweilen auch Kolben beobachtet worden sind, dann wird man die differentielle Unterscheidung Dresels nach typischen und nichttypischen Drusen weniger hoch einschätzen und sich in Bezug auf die Bedeutung des Erregers für die Klinik der Erkrankung einer schärferen Präzisierung noch enthalten.

Kulturversuche.

Der unter aseptischen Kautelen durch Punktion aus einem noch uneröffneten Fistelgang gewonnene drusenhaltige Eiter wurde ohne weitere Isolierung der Druse auf Glyzerin- und Maltoseagar verimpft und die Kulturen aerob bei Zimmertemperatur aufgestellt. Nach vier Wochen waren in sämtlichen Röhrchen ohne irgendwelche Verunreinigung in großer Zahl rote körnige Kolonien angegangen. Von einer Originalkultur auf Maltoseagar wurden zur näheren Untersuchung des Pilzes eine größere Zahl von Kulturen auf den verschiedensten Nährböden angelegt. Um ein gleichmäßiges Angehen zu erzielen, wurde das zur Impfung benutzte Material fein verrieben, in Bouillon suspendiert und auf diese Weise übertragen. Die Entwicklung wurde sowohl im Brutschrank als auch bei Zimmertemperatur beobachtet.

1. Maltoseagar (Brutschrank).

24 Stunden nach der Impfung erkennt man beim Betrachten mit der Lupe im Bereiche des Abstriches eine matte Trübung, die erst nach 48 Stunden sich als Aussaat feinster punktförmiger Kolonien erweist.



3. Tag. Die Kolonien sind jetzt auch mit bloßem Auge erkennbar, sie bilden in ihrer Gesamtheit einen mattgrauen, staubigen Belag, welcher erst unter der Lupe in zahlreiche staubkorngroße Elemente sich auflöst.

4. Tag. Der Belag ist schon viel grobkörniger, von grauweißer Farbe, mit einem leichten Stich ins Rötliche; die Impffläche sieht jetzt aus wie mit einem feinen Sande bestreut. Die Kolonien erheben sich schon deutlich über das Niveau der Umgebung.

6. Tag. Die größeren Elemente, welche ca. $^1/_4$ *mm* im Durchmesser messen und wie kleinste, runde, trockene Sandkörner dem Nährboden aufliegen, zeigen nicht mehr die rötlich grau-weiße Farbe, sondern sind jetzt hellrot-gelb gefärbt. An einzelnen Stellen haben sich auf den primären Körnern sekundäre Elemente gebildet, so daß dadurch kleinste Körnerhäufchen entstanden sind.

9. Tag. Auf dem Impfstrich haben jetzt fast sämtliche Kolonien einen Durchmesser von ca. $^1/_2$ *mm* erreicht. Dazwischen sind noch zahlreiche junge Elemente entstanden, welche den schon geschilderten staubigen Belag zwischen den älteren bilden. Die Farbe ist jetzt hell ziegelrot bis ausgesprochen lachsrot; nur ganz vereinzelte Kolonien sind durch Entwicklung von Lufthyphen rein weiß geworden. Streift man mit dem Platinspatel ihre Oberfläche ab, so tritt ebenfalls die rote Farbe zum Vorschein. Beim genauen Betrachten der Kolonien erkennt man einen äußerst zarten, feinen, radiären Hof und nicht ohne einige Mühe wegen der dunkeln Beschaffenheit des Nährbodens ein ebenso zartes Geflecht radiär in den Nährboden eindringender Würzelchen. Am Rande der Kultur konfluieren die Höfe teilweise zu einem ca. $^1/_2$ *mm* breiten, hell rosaroten, radiären Saum. Der Saum ist nicht in allen Röhrchen gleich gut entwickelt und fehlt meist dort, wo ein üppiges Höhenwachstum stattfindet.

Die einzelnen Kolonien sind kugelig, zuweilen auch etwas unregelmäßig gewulstet, wurmförmig und zeigen zuweilen auf ihrer Kuppe eine leichte nabelförmige Einziehung. Überall haben sich kleinere Konglomerate gebildet, welche wie aufgeworfene Erdhaufen aussehen. Die Kolonien lassen sich leicht ohne Mitnahme von Nährboden von der Unterlage abheben und hinterlassen dann eine seichte, graubestäubte Delle. Auf der Unterseite hat ihre Farbe eine etwas dunklere Tönung. Ihre Konsistenz ist weich und äußerst brüchig, so daß sie sich leicht zu einem feinkörnigen krümeligen Brei verreiben lassen. Auf der Oberfläche des Kondenswassers schwimmen kleinste, hellgrau-rote Kolonien, welche sich teilweise an die Glaswand angesetzt haben und dort festhaften.

Die Farbe des Nährbodens ist im Bereich der Kultur vollständig unverändert geblieben. Die Kulturen strömen einen schwach modrigen Geruch aus, der an den Geruch feuchter Ackererde erinnert.

12. Tag. Das Wachstum geschieht fast ausschließlich durch Apposition und Superposition neuer Elemente. Die Größe der einzelnen Individuen hat nur wenig zugenommen. Die Farbe ist noch etwas dunkler geworden, ist in den meisten Kulturen jetzt rein ziegelrot.



20. Tag. Das Wachstum ist ein außerordentlich üppiges; die ganze Impffläche ist bedeckt von einer krümeligen verrukösen Masse, welche aus ziegelroten, teils kugeligen, teils wurmförmig geringelten Elementen sich zusammensetzt. Dieselben sind an einzelnen Stellen zu maulwurfshügelartigen Gebilden aufgetürmt, an anderen Stellen kommen durch ein Überwiegen der wurmförmigen, ineinander verschlungenen Elemente Bilder zu stande, welche sich mit den Exkrementen eines Regenwurmes vergleichen lassen. Die Zahl der pleomorphen weißen Kolonien ist größer geworden, doch zeigen die einzelnen Kulturen darin, wie auch in der Ausbildung der Höfe, ein außerordentlich verschiedenes Verhalten.

In den oberen Teilen des Nährbodens, wo die Austrocknung am weitesten fortgeschritten ist, hat sich die Kultur dunkelbraun-rot verfärbt und ist in der Entwicklung weit zurückgeblieben. Der Hof ist in den meisten Röhrchen hier besonders stark ausgebildet. Das Wurzelgeflecht ist noch etwas dichter geworden, reicht aber bis höchstens 1 *mm* in die Tiefe.

6. Woche. Je nach der Austrocknung des Nährbodens ist das Wachstum still gestanden oder hat noch weitere Fortschritte gemacht; dies ist besonders im untern Teil der Röhrchen der Fall, wo sich teilweise mächtige, bis 1 *cm* hohe, unregelmäßige, krümelig erdige Haufen gebildet haben, welche durch ihr Gefüge aus roten und weißen Partien durchaus an Vogelmist erinnern. Die Farbe neigt jetzt mehr ins Bräunlich-rote, bei noch älteren Kulturen herrschen braune bis dunkelbraune Töne vor.

Traubenzuckeragar und Glyzerinagar.

Die Entwicklung auf diesen Nährböden ist an sich wenig verschieden; sie ist etwas weniger üppig wie auf Maltoseagar, zeigt aber im übrigen keine bemerkenswerten Abweichungen. Der Pilz wächst ebenfalls zu körnig verrukösen Massen aus von lachsroter, häufig mehr gelblich-roter Farbe, welche dem Nährboden locker aufsitzen und nur feinste radiäre Würzelchen in die Tiefe entsenden. Die einzelnen Elemente sind meist kugelförmig, auch diskusartig, häufig genabelt und weisen zuweilen erhebliche Dimensionen auf; so findet man besonders auf alten, bei Zimmertemperatur ausgewachsenen Kulturen mächtige, bis $^1/_2$ *cm* und mehr im Durchmesser haltende, dem Nährboden aufsitzende, im Innern zuweilen ausgehöhlte Kugeln oder Scheiben, welche im Zentrum tief genabelt sind und meist einen feinen grau-weißen Belag von Lufthyphen besitzen.

Die Neigung zu pleomorphem Wachstum ist nicht so groß wie auf Maltoseagar. Die Entwicklung der zarten Randzonen, wie ich sie auf Maltoseagar besonders bei älteren, längere Zeit im Brutschrank gestandenen Kulturen so häufig beobachten konnte, trat außerordentlich selten ein.

Neutralagar.

Das Wachstum ist im Gegensatz zu den anderen zuckerhaltigen Nährböden ganz außerordentlich gering und führt nicht weiter als zur



Entwicklung eines feinen, grau-weißen, staubigen Belages, aus welchem sich nur ganz vereinzelt etwas größere, blaßrote, trockene, körnige Elemente erheben. Die freistehenden Kolonien besitzen einen ca. $^1/_2$ *mm* breiten zarten Saum. Das bis 1 *mm* in die Tiefe dringende strahlige Wurzelgeflecht ist hier besonders schön zu erkennen.

Kartoffel.

3. Tag. Auf dem Nährboden hat sich ein grau-weißer, schmutzig kreidiger Belag gebildet, aus welchem einzelne grau-gelbe Punkte hervortreten.

6. Tag. Die grau-gelben Punkte haben sich vermehrt und sind zu gelb-roten, dem Nährboden kugelig aufsitzenden Kolonien von Mohnsamengröße angewachsen, welche stellenweise bereits zu kleinen Häufchen aufgetürmt erscheinen.

9. Tag. Das Wachstum gleicht jetzt an Aussehen und Üppigkeit durchaus demjenigen auf Maltoseagar. Der Nährboden ist bedeckt von zahlreichen, teilweise zu Haufen geschichteten, kugeligen, ziegelroten Kolonien, untermischt mit einzelnen pleomorphen, weißen Elementen; deutlicher Erdgeruch.

20. Tag. Wachstum außerordentlich üppig. In dem oberen Teil, wo der Nährboden ausgetrocknet ist, bilden die Kolonien einen flachen, mörtelartigen, verrukösen, weißen bis schmutzig rötlichen Belag; in den unteren Partien dagegen haben sie sich zu einer mächtigen krümeligen Masse aufgetürmt, welche durch den Wechsel von weißen und roten Elementen ein eigenartiges scheckiges Bild darbietet.

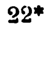
Gelatine.

a) Schrägschicht: Wachstum ähnlich wie auf Neutralagar, aber auf der Oberfläche des Nährbodens bildet sich in außerordentlich langsamem Wachstum ein gleichmäßiger, grauweißer, staubförmiger Belag mit einzelnen größeren stecknadelspitzgroßen Elementen. Eine **Verflüssigung des Nährbodens findet dabei auch nach Wochen nicht statt.** Jede einzelne Kolonie entsendet in die Tiefe ein zartes Büschel radiärer Wurzelfasern, welche in ihrer Gesamtheit unterhalb der Oberfläche eine schleierartige Trübung der Gelatine bedingen.

b) Stich: Längs des Stichkanals bilden sich äußerst zarte, nicht über stecknadelspitzgroße, grau-gelbe Kolonien, von welchen aus allseits feine Ausläufer radiär in die Umgebung ausstrahlen; keine Verflüssigung im Stich.

Löfflers Serum.

Das Wachstum ist außerordentlich spärlich; es bildet sich ein matt grau-gelber, feinkörniger Belag, auf welchem vereinzelte, bis $^1/_4$ *mm* große, hellziegelrote Kolonien wie Sandkörner aufliegen; stellenweise sind dieselben zu kleinen Häufchen aufgetürmt. In einem Röhrchen war der Pilz vollkommen weiß gewachsen. Nach Abstreifen des Lufthüphenbelages trat auch hier deutlich die rote Fläche hervor.





Ei.

Es wurden zu den Kulturen rohe Hühnereier verwendet; die Anbohrung geschah nach gründlicher Desinfektion mittels einer ausgeglühten Nadel an einem Pol. Durch das feine Loch wurde der mit etwas Kulturmasse beladene Platindraht in die Tiefe des Eies geführt und mehrfach auf- und abbewegt. Nach der Impfung wurde die Öffnung mit Siegellack verschlossen und die Eier mit dem angebohrten Pole nach oben stehend im Brutofen bei 37° gehalten. Die nach 4 Wochen im Ei entwickelten Pilzrasen waren außerordentlich schwer aufzufinden. Sie bestanden in spärlichen, gallertigen, flockigen Suspensionen von opakem Aussehen, welche sich nur im Eigelb vorfanden und wie kleine geronnene Eiweißflöckchen aussahen.

Neutralbouillon.

a) Impfung auf die Oberfläche: Es wurden kleinste Partikelchen einer Maltoseagarkultur auf die Oberfläche der Bouillon in einem kleinen Erlenmeyerkölbchen abgesetzt. Es erscheint zunächst auf der Oberfläche, um die Partikelchen herum, ein schmales, zartes, opakes Häutchen, aus welchem sich an verschiedenen Stellen kleinste Protuberanzen emporwölben. Diese nehmen allmählich durch Ausbuchtung nach der Tiefe flachschalenförmige Gestalt an und sehen, nach einem Vergleiche Neukirchs, wie in Wasser getröpfeltes Stearin aus. Ihre Farbe ist hell fleischrot bis lachsfarben, meist aber durch eine feine Düvettierung blaß rosarot oder grauweiß. Bei der geringsten Erschütterung des Glases lösen sie sich los und schwimmen als kleine rundliche Schüppchen mit dünnem, meist nach oben aufgeworfenem Rande frei umher. Nach mehrwöchentlicher Wachstumsdauer ist die Oberfläche mit zahlreichen solchen Schüppchen bedeckt. Zwischen die Schüppchen hat sich ein feines Häutchen eingeschoben, so daß dadurch eine zusammenhängende Decke entstanden ist. Auf dem Boden des Kölbchen liegen in verschiedener Mächtigkeit schollige Massen aus zu Boden gesunkenen Elementen bestehend.

b) Impfung auf den Grund: Schon am zweiten Tage bildet sich auf dem Boden des Röhrchens ein kleines, flockiges, farbloses Gerinnsel, welches beim Schütteln als Ganzes herumwirbelt und rasch wieder zu Boden sinkt. Die Bouillon bleibt vollständig klar. In der Folge erreicht die Kultur ungefähr die Größe einer Erbse und stellt nach etwa 14 Tagen ihr Wachstum ein. Das Aussehen gleicht dann einem formlosen zähen Schleimfetzen. Durch Schütteln läßt sich das Gebilde nur teilweise zertrümmern, wobei es sich häufig zu langen schleimfadenartigen Gebilden auszieht. In älteren Kulturen ist der Zerfall ein viel prompterer; es entsteht dabei ein kleinflockiger Niederschlag, welcher als diffuse Trübung eine Zeitlang in der Flüssigkeit suspendiert bleibt. Die Kulturen sind völlig geruchlos.

Maltose-Traubenzucker-Bouillon.

Das Wachstum ist auf diesen Nährsubstraten bedeutend üppiger als auf Netralbouillon. Es bildet sich auf der Oberfläche eine zusammenhängende, dicke, vielfach gefältelte und gerunzelte Haut mit zahlreichen Riffen und Spalten. Die Farbe ist hellbraun, auf der Unterseite bräunlich gelb. Zuweilen sind größere Partien durch die Bildung von Lufthyphen grau-weiß bis rein-weiß. Auf Traubenzuckerbouillon setzt sich die Haut häufig zusammen aus zahlreichen hohlkugeligen Elementen von blaßroter Farbe, welche vollkommen den kugeligen Kolonien gleichen, die sich auf festen Nährböden bilden. Auch hier ist pleomorphes Wachstum häufig. Durch Impfung auf den Grund bilden sich dieselben schleimigen Gerinnsel wie in Neutralbouillon, nur reichlicher. Eine Vergärung des Zuckers findet nicht statt.

Milch.

Der Pilz wächst auf der Oberfläche der Milch über einer mehrere Millimeter hohen Fettschicht als ein zusammenhängender, kompakter, höckerig verruköser Rasen von gelber Farbe. Auf dem Grunde findet sich ein krümeliger, bräunlicher Satz. Die Milch wird auch nach monatelangem Stehen weder aufgehellt noch koaguliert.

Steriles Brunnenwasser.

Nach 8tägiger Bebrütung hat sich ein ganz unscheinbares kleines Gerinnsel gebildet, welches nach mehrwöchentlicher Beobachtung kein weiteres Wachstum gezeigt hat.

Die bisher mitgeteilten Kulturergebnisse beziehen sich auf die Entwicklung im Brutschrank bei 37°. Die bei Zimmertemperatur analog aufgestellten Reihen bekundeten ausnahmslos eine bedeutend geringere Wachstumsenergie, wenn schon die nach Monaten miteinander verglichenen Endprodukte nicht wesentlich voneinander abwichen. Dies war teilweise darum der Fall, weil durch die rasche Austrocknung des Nährbodens im Brutschrank der Wachstumsstillstand viel früher einsetzt als bei Zimmertemperatur.

Untersuchung auf Sauerstoffbedürfnis.

1. Tiefe Schicht: Zu $^3/_4$ mit Maltose- und Traubenzuckeragar gefüllte Röhrchen wurden bei 40° vor dem Erstarren des Nährbodens mit etwas Kulturmaterial beschickt und dieses durch Umrühren mit dem Platindraht gut im Nährboden verteilt. Nach 3 Tagen bemerkt man in dem obersten Teil des Röhrchens eine diffuse Trübungszone, welche allmählich sich aufhellend bis $^3/_4$ *cm* unter die Oberfläche reicht. Darunter



ist der Nährboden vollkommen klar. Auf der Oberfläche hat sich ein feiner staubförmiger Belag gebildet. Nach 8 Tagen ist die Trübung noch intensiver geworden, ohne an Tiefenausdehnung gewonnen zu haben; sie schließt nach unten mit auffallend scharfer Grenze ab. Beim Betrachten mit der Lupe erweist sie sich zusammengesetzt aus massenhaft punktförmigen grau-weißen Kolonien. Auf der Oberfläche des Nährbodens ist die Entwicklung in typischer Weise fortgeschritten. In der Folge zeigt die Trübungszone keine weitere Veränderung mehr; die tiefen Schichten des Nährbodens bleiben vollständig klar.

2. Wasserstoffatmosphäre: Anaerobe Kulturen auf Traubenzuckeragar in Rouxröhrchen zeigen auch nach mehrwöchentlicher Bebrütung bei 37° keine Spur von Wachstum.

3. Flüssige Nährböden: Mit Neutral- und Maltosebouillon gefüllte Röhrchen wurden zur Entfernung der Luft im Wasserbad längere Zeit ausgekocht, rasch abgekühlt, besät und mit sterilem Paraffinöl überschichtet. Nach 7 Tagen hatte sich ein aus feinen Flöckchen bestehender zusammenhängender Bodensatz gebildet. Das Wachstum war demjenigen in gewöhnlicher Bouillon vollkommen analog, jedoch bedeutend langsamer und führte nur zur Ausbildung eines kümmerlichen schleimigen Klümpchens.

Säurebildung.

1. Lakmusmolke: Die Kulturen gehen nur sehr kümmerlich an, es tritt keine Verfärbung der Molke ein.

2. Neutralrot-Gelatine: Die Entwicklung ist dieselbe wie auf gewöhnliche Gelatine. Das Substrat zeigt keine Farbenreaktion

Indolbildung (nach Ehrlich).

Eine 3 Wochen alte Bouillonkultur wurde zu gleichen Teilen mit dem Gemisch der beiden Reagentien (Paradimethylamidobenzaldehyd und Kaliumpersulfat) versetzt; nach 5 Minuten trat keine Spur von Rotfärbung ein.

Resistenz gegen Austrocknung.

11 Monate alte, vollständig ausgetrocknete Kulturen auf Glyzerin und Maltoseagar enthalten noch wachstumskräftige Elemente und zwar auch solche Kulturen, welche keine Lufthyphen gebildet haben; ich erwähne diese Tatsache darum, weil viele Autoren die in den Lufthyphen zur Entwicklung gelangenden Fragmentationssporen als die einzigen Dauerformen auffassen. Zur Überimpfung auf feste Nährböden, welche direkt nicht gelingen wollte, war eine Anreicherung in Bouillon nötig; sämtliche auf diese Weise überimpften Kulturen gingen in normaler Weise an.

Resistenz gegen Erhitzung.

Von einer 2$^1/_2$ Wochen alten Kultur auf Maltoseagar wurden rote und weiße Kolonien abgenommen, in einer kleinen Menge physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und diese Suspensionen bei Temperaturen



von 60, 70 und 80 Grad Celsius 10 Minuten lang im Wasserbad erhitzt. Nach dem raschen Erkalten wurden Proben auf Maltoseagar abgeimpft und die Röhrchen in den Brutschrank gestellt. Nach 12 Tagen zeigten die auf 60° erhitzten Proben normale Entwicklung; in den anderen Röhrchen hatte noch kein Wachstum stattgefunden. In einem auf 70° erhitzten Röhrchen ging in der Folge in außerordentlich langsamem Wachstum eine kleine rote Kolonie an. Die übrigen Röhrchen blieben steril.

In seiner Arbeit über Strahlenpilze stellt Neukirch in Bezug auf den Einfluß äußerer physikalischer Faktoren wie Feuchtigkeit, Temperatur, Gasaustausch, auf das Aussehen der Kulturen eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten fest, welche für die ganze Gruppe charakteristisch sein sollen. Neukirch äußert sich darin folgendermaßen (p. 8 ff.): „Außer von den bis jetzt besprochenen Nährbedingungen ist das Aussehen der Kulturen von der Temperatur abhängig: auf demselben Nährboden riechen bei 36° die Kulturen nicht moderig, bildet sich der kreidige Belag nicht, entstehen die wurzelähnlichen Fortsätze in der Tiefe nicht, ebenso die seitlich ausstrahlenden, ausläuferartig farblosen feinen Fädchen, während bei 15° dies alles in der Regel der Fall ist.“ Und weiter unten: „Von anderen Bedingungen als von der Temperatur scheint folgender Umstand herzurühren: Kulturen bei 15° sehen ohne Gummikappe sehr bald kreidig aus, mit Gummikappe nicht so schnell und so vollständig. Kulturen mit Gummikappe sind bei 36° nie kreidig, dagegen bei 15° und 6° in der Regel.“

Die mit dem eigenen Pilz gemachten Erfahrungen decken sich nicht ganz mit diesen Beobachtungen. Vor allem erwies sich die Entwicklung des kreidigen Belages als vollständig unabhängig von den erwähnten physikalischen Einflüssen. Die Fähigkeit, Lufthyphen zu bilden, scheint vielmehr in meinem Fall eine Eigenschaft zu sein, welche, einmal erworben, mit einer großen Beharrlichkeit festgehalten und weiter vererbt wird. Ich habe durch Abimpfung von weißen Kolonien fast regelmäßig rein weiße Kulturen erhalten, bei welchen nur an einzelnen Stellen die rote Farbe des Myzels zum Vorschein kam. Die Kulturen gingen bei allen Verhältnissen, bei Zimmertemperatur



und im Brutschrank, mit und ohne Gummikappe, weiß an und behielten diese Eigenschaft durch mehrere Generationen hindurch. Anderseits konnte ich Kulturen auf demselben Nährboden (Maltoseagar) und unter denselben physikalischen Verhältnissen beobachten, welche monatelang keine Lufthyphenbildung zeigten oder höchstens einige weiße Kolonien aufwiesen. Eine plötzliche starke Entwicklung von Lufthyphen infolge Änderung der Wachstumsbedingung konnte ich nicht beobachten. Wo der kreidige Belag vorhanden war, da ließ er sich in der Regel von Anfang an feststellen und durch die ganze Wachstumszeit hindurch verfolgen. Der meinem Pilz anhaftende, leicht moderige Erdgeruch ließ sich an allen Kulturen erkennen und hatte weder zur äußeren Temperatur noch zur Lufthyphenbildung Beziehungen.

Die wurzelartigen Fortsätze nach der Tiefe waren eine regelmäßige Erscheinung und kamen auch bei Temperaturen von 37° unter Gummikappe zur Entwicklung; doch waren sie in der Regel bei Zimmertemperatur reichlicher und drangen tiefer in den Nährboden ein. Die durch die seitliche Ausbreitung eines zarten Oberflächenmyzels um die Kulturen herum sich bildende Randzone scheint dagegen in direkter Beziehung zu den Nährbedingungen, insbesondere dem Feuchtigkeitsgehalt des Nährbodens zu stehen. Sie findet sich fast bei allen älteren Kulturen auf Maltoseagar, insbesondere denjenigen Röhrchen, welche vor der Impfung schon stark ausgetrocknet waren und dann in den Brutschrank gestellt wurden. In solchen Fällen war das Wachstum weniger üppig, das Oberflächenrelief ein viel feineres und es bildeten sich schon in frühen Stadien große, bis $^1/_2$ *cm* breite Höfe. Kulturen, welche sich bei Zimmertemperatur entwickelt hatten, zeigten bisweilen nicht die geringste Andeutung eines Hofes. Auf Glyzerin- und Traubenzuckeragar habe ich nur ganz ausnahmsweise Höfe beobachten können; es handelte sich dann meist um schlecht wachsende Stämme oder um eine ungünstige Beschaffenheit des Nährbodens.

Recht auffallend war die frühzeitige und starke Ent-

wicklung der Höfe bei den ganz weiß wachsenden pleomorphen Kulturen; diese zeigten im Gegensatz zu den roten ein viel rascheres Flächenwachstum, während das Höhenwachstum weit hinter demjenigen der roten zurückblieb. Die Höfe waren häufig durch reiche Entwicklung von Lufthyphen intensiv weiß. Durch die kontinuierliche weiße Decke und die geringe Höhenentfaltung der Kulturen kam zuweilen das Bild einer vielfach gefurchten und gerunzelten Membran zu stande. Ich erwähne diesen Befund auch darum, weil im Gegensatz zu den meisten anderen Streptothrixformen auch beim üppigsten Wachstum niemals Membranen gebildet wurden.

Bau und Entwicklung des Pilzes.

Die mikroskopische Beobachtung und Beurteilung wohl der meisten Trichomyzeten ist eine ganz außerordentlich schwierige. Dies ist vor allem die Folge der ungewöhnlichen Feinheit der Fäden, deren Durchmesser in der Regel Bruchteile eines μ beträgt. Einzelheiten können bei so geringen Dimensionen oft nicht mehr genau erkannt werden und selbst die Zuziehung spezifischer Färbemethoden gibt in den wenigsten Fällen einwandfreie Resultate. Noch weiter erschwert wird in vielen Fällen die Deutung der Bilder durch die große Brüchigkeit der Fäden, welche zuweilen schon bei den geringsten mechanischen Insulten in lauter kleinste kokken- und stäbchenförmige Fragmente zerfallen. Diese Eigenschaft, deren Ursache in einer eigenartigen, der Sporenbildung höherer Pilze vielleicht analogen Differenzierung des Fadeninhaltes gelegen ist, findet sich bei den verschiedenen Formen in sehr verschiedenem Grade ausgesprochen. Sie hat schon wiederholt zu falschen Deutungen, speziell zur Annahme verschiedener Wuchsformen geführt und dadurch Verwirrung geschaffen.

Gerade um dieser enormen Brüchigkeit willen ist es bei einigen Formen — die meinige gehört auch hieher — unbedingt notwendig, das Wachstum der Pilze in situ zu verfolgen und zwar sowohl auf festen wie in flüs-

sigen Medien. Eine bloße Verwertung von Ausstrichpräparaten genügt zur Beurteilung natürlich nicht.

Um die mikroskopische Entwicklung auch auf festen Nährböden beobachten zu können, habe ich auf sterile, in Petrisschalen aufgestellte Objektträger den Nährboden (ich verwendete fast ausschließlich Traubenzuckeragar) im heißen Zustand aufgegossen und das nach dem Erkalten im Eisschrank geimpfte Präparat bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Im Brutschrank läßt sich trotz entsprechender Kautelen eine rasche Austrocknung des Agars nur schwer hintanhalten, so daß das Wachstum schon nach kurzer Zeit stille steht. Das Präparat kann jederzeit unter dem Mikroskop betrachtet werden und bleibt bei einiger Vorsicht während der Untersuchung frei von Verunreinigung. Will man bei Ölimmersion betrachten, so läßt man auf die zu untersuchende Stelle das Bruchstück eines Deckgläschens fallen, auf dessen Unterseite ein Tropfen physiologischer Kochsalzlösung hängt. In gleicher Weise kann man auch die Einwirkung durch Chemikalien studieren oder Vitalfärbungen vornehmen.

1. Objektträgerkulturen auf Traubenzuckeragar.

Zur Impfung benützte ich eine Aufschwemmung einer Maltoseagarkultur in Bouillon. Um eindeutige Bilder zu erhalten, filtrierte ich die Mischung durch ein steriles Filter und erhielt als Filtrat eine scheinbar homogene opake Flüssigkeit, in welcher sich mikroskopisch nur kokkoide Elemente, bisweilen zu stäbchenförmigen Fadenstummeln vereinigt, nachweisen ließen. Die Präparate verweilten teilweise 48 Stunden im Brutschrank und wurden nachher auf Zimmertemperatur gestellt.

Betrachtet man unmittelbar nach der Impfung das Präparat unter dem Mikroskop, so erblickt man eine Aussaat stark lichtbrechender, runder, polygonaler oder etwas unregelmäßig verzogener Körner, deren Durchmesser zwi-



schen $^{1}/_{4}$ und $^{1}/_{1}$ μ schwankt. Die Körner liegen teilweise frei, meistens aber sind sie zu zweien und dreien krummlinig winkelförmig aneinander gelagert und durch zarte, häufig stark eingeschnürte, verschieden stark lichtbrechende Zwischenstücke verbunden.

Nach 24 Stunden sieht man überall aus den stark lichtbrechenden Körnern 1, 2 oder 3 kurze Fäden hervorsprossen; die Fäden sind außerordentlich fein, homogen, mäßig stark lichtbrechend, $^{1}/_{4}$ μ breit und haben einen eigenartig steifen winkligen Verlauf. Nach 48 Stunden ist die ganze Impffläche bedeckt von einem lockeren Netz solcher Fäden, welche schon vielfache kurze Verzweigungen aufweisen. Das Netz setzt sich deutlich zusammen aus einer großen Zahl strahlig gebauter elementarer Kolonien, in deren Mittelpunkt die kokkoiden Gebilde zuweilen noch sichtbar sind, meistens aber infolge der reichlicheren Verzweigung im Zentrum der Beobachtung entzogen werden. Die Art der Verzweigung ist durchwegs eine laterale, ab und zu sieht man auch dichotomen Typus, doch handelt es sich in diesen Fällen stets nur um scheinbare Dichotomie, indem die Anlage des Seitenastes an einer Knickungsstelle des Mutterfadens gelegen ist, so daß dadurch eine mehr oder weniger ausgesprochene Gabelung zustande kommt. Die Entstehung der Anlage am Vegetationspunkt des Fadens habe ich nirgends feststellen können. Meine Beobachtungen decken sich darin mit denjenigen von Lachner-Sandoval, welcher mit großer Entschiedenheit die streng razemische Verzweigung bei seiner Streptothrix albidoflava betont, während Neukirch neben der razemischen Form auch echte dichotome Verzweigung gesehen hat. Andere Autoren heben die ausschließliche Dichotomie als Charakteristikum hervor.

Während das beschriebene Fadennetz in einer Ebene auf der Oberfläche des Nährbodens ausgebreitet liegt, erkennt man allerorten, am reichlichsten im Zentrum der einzelnen Elementarkolonien kurze plumpe Zweigstummel, welche an beliebiger Stelle aus einem Faden entspringen und starr in die Höhe ragen. Diese Fäden erscheinen be-



deutend breiter als die anderen, sind doppelt konturiert und machen den Eindruck hohler Schläuche. Setzt man einen Tropfen Wasser hinzu und betrachtet dann wieder, so sind die doppelt konturierten Gebilde verschwunden, und an ihrer Stelle erblickt man ganz unregelmäßig verkrümmte, einfach konturierte homogene Fäden, welche sich von den übrigen bloß durch den unregelmäßigeren Verlauf unterscheiden.

Am dritten Tag ist die Entwicklung der scheinbar dicken, doppelt konturierten Fäden eine so reichliche geworden, daß das darunter liegende Flächenmyzel nur noch am Rande erkennbar ist. Die in die Höhe wachsenden Fäden geben sich schon bei schwacher Vergrößerung als dunkle, stark lichtbrechende, eigenartig starre, ebenfalls reichlich verzweigte Gebilde zu erkennen, welche nach Form und Verzweigungsart den Pilzfäden des Oberflächenmyzels vollständig entsprechen und nur aus physikalisch optischen Gründen viel gröber erscheinen.

In den folgenden Tagen wird die Masse der nach oben gewachsenen Fäden — ich nenne sie „Luftmyzel" im Gegensatz zu dem auf der Oberfläche des Nährbodens ausgebreiteten „Oberflächenmyzel" — immer mächtiger; schon makroskopisch erkennt man überall die körnerförmigen Kolonien, welche sich aus dem gleichmäßigen grauen Belag erheben. Das Zentrum der einzelnen Kolonien wird durch Schichtung und enges Aneinanderlagern der Fäden immer dichter und unübersichtlicher, während nur an der Oberfläche die Beschaffenheit eine lockere bleibt und dort immer noch die starren, doppelt konturierten Fäden erkennen läßt. Durch Kapillaritätswirkung wird Feuchtigkeit aus dem Nährboden in die Myzelmassen aufgesogen, wodurch das Gefüge noch kompakter wird.

Der mikroskopischen Betrachtung sind jetzt nur noch die Ränder zugänglich. Dort kommt unter dem dichten Gewirr des Luftmyzels ein zierliches, reich verzweigtes Fadennetz zum Vorschein, dessen Elemente den geschilderten, winkelig starren Verlauf in typischer Weise darbieten und nach allen Seiten radiär in die Umgebung aus-



strahlen. Die Fäden erscheinen bei Betrachtung mit einer starken Trockenlinse vollkommen homogen, mäßig stark lichtbrechend; nirgends sieht man Andeutung von Vorgängen, welche sich als Sporenbildung deuten ließen und mit dem eigenartigen färberischen Verhalten fixierter Präparate im Einklang stehen. Auch in den starren doppelt konturierten Fäden lassen sich keine Veränderungen erkennen. Betrachtet man nach Hinzufügen von etwas physiologischer Kochsalzlösung mit der Immersionslinse, so sieht man ebenfalls in der Mehrzahl homogene Fäden, deren Querschnitt zuweilen etwas unregelmäßig erscheint, nirgends aber gesetzmäßige Ausbuchtungen oder Einschnürungen zeigt. Terminale Anschwellungen fanden sich nirgends. Einzelne Fäden lassen nur undeutlich in ihrem Innern stärker lichtbrechende Körner erkennen, meist von rundlicher unregelmäßiger Gestalt, deren Querschnitt demjenigen des Fadens in der Regel entspricht, häufig auch etwas kleiner ist. Diese Körner stehen in ganz verschiedenen Abständen von einander, treten bald deutlicher, bald weniger deutlich hervor und zeigen nichts Charakteristisches. Setzt man statt Wasser 40%iges Formol hinzu, so werden die Körner erst deutlicher sichtbar und erscheinen dadurch an Zahl vermehrt. Zuweilen bemerkt man auch gewisse Unregelmäßigkeiten in der Lichtbrechbarkeit des Inhaltes, ohne daß sich dabei ein distinkteres Verhalten manifestiert. Nach längerer Einwirkung (1 Stunde) werden die Konturen der Körner wieder verschwommener, so daß man sie nur noch mit Mühe erkennt. Mit absolutem Alkohol tritt dieselbe Erscheinung auf. Ich betone, daß die außerordentliche Feinheit der Fäden die Beobachtung solcher Vorgänge nicht leicht macht, so daß Irrtümer dabei nicht ausgeschlossen sind.

Bei Färbung mit 1‰ Methylenblau- und Gentianaviolettlösungen färben sich die Fäden gleichmäßig blaßblau, die spärlichen Granula etwas intensiver, so daß sie dadurch deutlich hervortreten. Im Zentrum der Kolonien war eine Beobachtung der Färbung in situ nicht möglich, weil das ganze Geflecht des Luftmyzels nach dem

Hinzusetzen der Farbflüssigkeit zu einer chaotischen Masse zusammenfiel, in welcher einzelne Hyphen nicht mehr gesondert erkannt werden konnten.

Bei einer 14 Tage alten Kultur bietet das periphere Oberflächenmyzel keine wesentlichen Veränderungen dar. In einzelnen Fäden ist die Körnelung etwas dichter, allein solche Bilder gehören zu den Ausnahmen, ebensowenig ist ein elektives Verhalten bestimmter Fäden oder Fadenteile zu erkennen, es kommen alle Übergänge von homogenen zu gekörnten Fäden in vollkommen regelloser Aufeinanderfolge vor. Man darf bei der Beurteilung dieser Bilder allerdings nicht außer acht lassen, daß man an der Peripherie stets junge Pilzelemente vor sich hat, so lange das Wachstum nicht stille steht. Die älteren Fadenabschnitte werden durch die nach oben sprossenden Myzelmassen, aus welchen der makroskopisch sichtbare Kulturanteil besteht, immerwährend verdeckt. Erst bei eingetretenem Wachstumsstillstand hat man Gelegenheit, dieselben Fadenabschnitte längere Zeit hindurch zu beobachten. Die Veränderungen, welche an ihnen in der Folge noch einzutreten pflegen, sind außerordentlich gering. Die Hauptmasse der Fäden besteht selbst bei sehr alten Kulturen aus mehr oder weniger homogenen Elementen, teilweise mit Andeutung von Körnelung. Nur stellenweise ist die letztere etwas deutlicher ausgesprochen; rosenkranzförmige, den Fadenquerschnitt vorwölbende Körnerreihen, wie sie im Luftmyzel und in Bouillonkulturen regelmäßig auftreten, gehören zu den Seltenheiten. Dabei hat man nicht den Eindruck, einen bestimmten Fadentypus, etwa Fruchthyphen, vor sich zu haben, sondern vielmehr die extreme Ausbildung eines allgemein, d. h. im ganzen Myzel im Gang befindlichen Prozesses. Ganz vereinzelte Fäden fallen durch ihren größeren Querschnitt auf; sie sind nur schwach lichtbrechend, sehen wie gequollen aus und haben unregelmäßige variköse Konturen. Zweifellos handelt es sich um zugrunde gegangene Elemente. Die randständigen Lufthyphen zeigen nirgends eine Spur von Segmentierung oder Sporenbildung. An ein-

zelnen Fäden sind unregelmäßige Einbuchtungen ihres Querschnittes sichtbar, so daß sie wie welk aussehen.

Um die Struktur der Myzelmassen zu studieren, welche den über die Oberfläche ragenden Anteil der Kultur ausmachen, habe ich eine kleine, 6 Tage alte rote Kolonie sorgfältig vom Nährboden abgehoben und auf einen Objektträger deponiert; bei schwacher Vergrößerung zeigte dieselbe eine glatte, feucht glänzende, etwas körnige Oberfläche, aus welcher nur bei sehr starker seitlicher Beleuchtung (elektrisches Bogenlicht) sichtbar kurze Fadenstümpfe in die Luft hinausragen. Unter der Kontrolle des Mikroskops habe ich mit einer feinen Nadel die Kolonie leicht zerzupft und ein Tröpfchen dest. Wassers zugesetzt. Durch den Kontakt mit dem Wasser kommt es zu Diffusionserscheinungen mit der in der Kultur eingeschlossenen, aus dem Nährboden stammenden Flüssigkeit, welche zu einem Abschleudern kleinster Myzelteile und dadurch zur Auflockerung der ganzen Masse führt. Nur auf diese Weise war es möglich, die Struktur des Thallus zu erkennen. Bei gröberem Zerzausen oder beim Ausstreichen auf den Objektträger zerfällt die ganze Masse sofort in lauter kokken- oder stäbchenförmige Gebilde, deren Zusammenhang nicht mehr ersichtlich ist. Betrachtet man die Aufschwemmung bei starker Vergrößerung, so erblickt man ein Gewirr äußerst brüchiger Fäden, welche unregelmäßig oft in ganz bizarrer Weise hin und hergewunden und außerordentlich reich verzweigt sind. Sie sind meist so dicht miteinander verfilzt, daß ihr Verlauf gar nicht verfolgt werden kann. Die Fäden sind nicht homogen, sondern enthalten stärker lichtbrechende Körner von ganz verschiedener Gestalt und Größe. Die meisten sind unregelmäßig kugelig oder oval und stehen zuweilen so dicht, daß sie nur schmale, schwach lichtbrechende Fadenpartien zwischen sich lassen. Doch kommen auch häufig Fäden vor, welche nur wenige, in großen Entfernungen von einander liegende Körner enthalten. Die Größe der Körner entspricht zum Teile dem Querschnitt des Fadens, zum Teil überschreitet sie denselben bis auf das Doppelte, so daß perlschnurartige Ge-



bilde entstehen. Andererseits ist der Faden zwischen den Körnern häufig, aber nicht regelmäßig etwas eingeschnürt und in der Regel an diesen Stellen winkelig geknickt; daraus erklärt sich die große Hinfälligkeit des Myzels. Schon bei bloßer Berührung des Deckgläschens findet ein ausgedehnter Zerfall statt. Die Ausbildung der Körner ist keine gleichmäßige, es kommen in demselben Faden oft neben gekörnten oft größere Strecken vor, welche gar keine Körner enthalten und dann zuweilen stärker lichtbrechend sind.

Einen weiteren Aufschluß über die Struktur der Fäden ergeben die Färbemethoden des fixierten Präparates. Ich habe dieselben an zweite Stelle gesetzt, da zu ihrer Beurteilung eine vorausgegangene Beobachtung des lebenden Pilzes unerläßlich ist. Auch so ist die Deutung der außerordentlich heterogenen Bilder eine schwierige und manche Frage läßt sich nicht beantworten.

Der Pilz färbt sich gut mit allen basischen und sauren Anilinfarben, sehr intensiv mit Säurefuchsin, Safranin, Hämatoxylin, etwas weniger stark mit Eosin. Die besten Bilder gibt die Gramsche Methode. Über Einzelheiten bei dieser Färbung sowie über die Untersuchung der Säurefestigkeit habe ich an anderer Stelle berichtet. Um möglichst klare Bilder zu erhalten, fertigt man das Präparat in der Weise an, daß man stets zwei kleine Kolonien abimpft, wovon man die eine vollständig intakt läßt oder höchstens mit dem Platinspatel leicht andrückt, während man die andere ausstreicht.

In einem nach Gram gefärbten Präparate einer 6 Tage alten Maltoseagarkultur läßt sich bei Verzicht auf die Gegenfärbung folgendes erkennen: Die intakte Kolonie, deren Zentrum als kompakte blaue Masse imponiert, läßt am Rande ein radiäres Flechtwerk teilweise gewundener, teilweise steifwinkelig verlaufender verzweigter Pilzfäden erkennen, welche nach Lage und Verlauf zweifellos die Elemente des radiären Flächenmyzels darstellen. Die Färbung der Fäden ist keine einheitliche. Einzelne sind vollkommen homogen, hell bis dunkelblau gefärbt und lassen

keine Einzelheiten in ihrem Protoplasma erkennen, bei anderen ist die meist sehr intensive Färbung nicht vollkommen gleichmäßig, sondern zeigt einen beginnenden Zerfall in unregelmäßige Abschnitte, doch hängen die gefärbten Partien noch kontinuierlich zusammen. Wieder andere Fäden bestehen aus mehr oder weniger homogen gefärbten Partien, welche mit unregelmäßig gefärbten abwechseln. Bei der Mehrzahl der Fäden ist der Zerfall bis zur Ausbildung ganz unregelmäßiger Körnerreihen gediehen; die Körner sind nach Form und Größe außerordentlich verschieden, in der Regel nicht größer als der normale Fadenquerschnitt, häufig viel kleiner und verschieden dicht gelagert. Zahlreiche Fäden zeigen nun insofern ein besonderes Verhalten, als in ihnen in regelmäßigen Abständen helle ungefärbte Lücken auftreten. so daß dadurch Ketten aus intensiv gefärbten bazilliformen Gliedern entstehen; die einzelnen Glieder sind nicht immer homogen, sondern zeigen selbst wieder zuweilen alle Übergänge zum Zerfall in einzelne, meist kleine und kleinste Körner. Zwischen den gefärbten Faden sieht man auch ganz blaß gefärbte Elemente, welche zuweilen nur einige kleinere und größere Körner enthalten. Häufiger noch sind solche blasse Partien zwischen intensiv gefärbte eingeschlossen. Das Charakteristische am Ganzen ist die absolute Regellosigkeit in der Aufeinanderfolge und der Ausbildung der verschiedenen Stadien, indem nirgends ein gesetzmäßiges Verhalten sich kundgibt und alle Übergänge zwischen den einzelnen Formen am selben Faden zu beobachten sind. Auffallend ist die große Divergenz zwischen den gefärbten und ungefärbten Präparaten; hier die homogenen Fäden, in welche zuweilen nur undeutlich einzelne stärker lichtbrechende Körnchen sichtbar sind und dort eine ungeheuere Mannigfaltigkeit im färberischen Verhalten des Fadeninhaltes. Die Vermutung, daß es sich neben einem außerordentlich labilen Verhalten des Plasmas dem Farbstoff gegenüber noch um postmortale, die Integrität des Portoplasmas angreifende Veränderungen handelt, läßt sich nicht von der Hand weisen. Jedenfalls scheinen die in regelmäßigen Abständen sich bildenden Lücken auf solche



Vorgänge hinzudeuten. Neukirch hat durch konzentrierte Farblösungen, durch Kalilauge, Formol und andere chemische Reagentien, welche das Protoplasma in seiner Vitalität schädigen, sich sehr schwach lichtbrechende Querzonen in den Fäden bilden sehen. Von der gewöhnlichen Trockenfärbemethode müßte eine noch viel stärkere Veränderung des plasmatischen Inhaltes zu erwarten sein.

Ich habe einige unter Neukirchs Versuchen an meinem Material nachgeprüft, soweit dies bei der bedeutend größeren Feinheit der Fäden im Vergleiche zu Neukirchs Elementen möglich war und habe dabei folgende Beobachtungen machen können: Wurden aus der Tiefe von Bouillonkulturen stammende Fäden, welche im hängenden Tropfen stark lichtbrechend und homogen schienen, mit 40%igem Formol behandelt, so ließen sich mit Mühe an einzelnen Fäden in größeren Abständen kleine stärker lichtbrechende granulaähnliche Unregelmäßigkeiten in der Lichtbrechbarkeit erkennen. Dabei wurden die Fäden scheinbar etwas schmäler und brachen das Licht im allgemeinen stärker. Deutlich sichtbare Querzonen konnte ich nicht beobachten. Ließ man das Formol im Trockenschrank bei 55° abdampfen und betrachtete die nunmehr dem Deckglas plan aufliegenden Fäden in physiologischer Kochsalzlösung mit der Immersion, so konnte man jetzt undeutliche Aufhellungen in den Fäden wahrnehmen, die in verschiedenen Abständen voneinander auftraten, allein noch nicht den Charakter der im Grampräparat angetroffenen schmalen und relativ scharf begrenzten Lücken hatten.

Bei Färbung des Fadens in verdünnter Methylenblaulösung (die Farblösung erschien im durchfallenden Licht himmelblau) erhielt man eine blaßblaue homogene Färbung der Fäden, in welchen die kleinen Granula durch deutlichere Färbung stärker hervortraten. Ein gesondertes Verhalten der zentralen und peripheren Teile des Plasmas, welche Neukirch als Außen- und Innenplasma bezeichnet, trat nicht hervor. Ließ man 1%ige Kalilauge hinzufließen, so wurde die Färbung violett und zugleich unregelmäßig. Es wechselten dunkle Partien mit hellen ab

zuweilen so, daß dadurch Reihen von unregelmäßigen stäbchenförmigen oder körnerförmigen Glieder entstanden, die durch hellere unscharfe Zonen voneinander abgegrenzt waren. Ich muß immerhin betonen, daß diese Erscheinung nichts Regelmäßiges an sich hatte und mehr angedeutet als scharf ausgesprochen war.

Bei Färbung mit weniger verdünnter Farblösung traten ähnliche Differenzen im färberischen Verhalten auf, die durch den Hinzutritt von 1%iger Kalilauge noch etwas deutlicher wurden.

Ich habe einige Versuche mit geringerem Erfolg auch in situ an den peripheren Fäden der Objektträgerkulturen ausgeführt und darüber bereits berichtet. Das eigenartige färberische Verhalten fixierter Präparate nach diesen Beobachtungen zu deuten, will schwer fallen. Ein Teil der Lücken, besonders die in regelmäßigen Abständen auftretenden hellen Querzonen, müssen wohl auf Kosten einer durch die Fixierung plasmatischen Schrumpfung gesetzt werden, wie sie Neukirch einwandsfrei beobachtet hat. Der Zerfall in unregelmäßige Körnerreihen, welche einige Fäden zeigen, scheint dagegen eine besondere Labilität des Fadeninhaltes anzudeuten und vielleicht im Zusammenhang mit dem allmählichen Erlöschen der vitalen Funktionen zu stehen. Man findet in der Tat im Grampräparat alle Übergänge zur feinen und feinsten Körnelung bis zu vollständig leeren ungefärbten Fäden. Diese Körnerbildung mit dem typischen Fragmentationsprozeß zu identifizieren, scheint mir darum nicht erlaubt, weil jener sich auch in vivo deutlich an der veränderten Lichtbrechbarkeit des Protoplasmas verfolgen läßt, was bei diesen Fäden, welche homogen aussehen und höchstens eine gleichmäßige Abnahme der Lichtbrechbarkeit zeigen, nicht der Fall ist.

Betrachtet man den kompakten Teil der Kolonie, so scheint derselbe aus einer körnigen Masse zusammengesetzt. Im Ausstrich sieht man fast ausschließlich runde, ovale bis bazilliforme Elemente, welche meist intensiv, zuweilen auch ganz ungleichmäßig gefärbt sind und gruppenweise durch blaßgefärbte, oft sehr stark eingezogene

Zwischenstücke mit einander in fädiger Verbindung stehen. Bei sorgfältiger Präparation, welche der außerordentlichen Brüchigkeit der Fäden Rechnung trägt, gibt sich der Zusammenhang dieser Gebilde deutlicher zu erkennen. Man erhält dabei kleinere und größere, aus lauter Körnern bestehende Fadenfragmente, welche stark verkrümmt sind und zahlreiche Verzweigungen besitzen. Die Gramfärbung gibt hier dieselben Verhältnisse wieder, wie sie schon bei der Beschreibung des ungefärbten Präparates erwähnt wurde. Blasse, häufig völlig farblose Fadenpartien mit zahlreichen unregelmäßigen runden und ovalen, stark gefärbten Körnern, die Zwischenstücke zwischen den Körnern häufig etwas eingezogen und winkelig abgeknickt. Die Abgrenzung des Kornes gegen das farblose Fadenstück ist häufig keine scharfe. Neben den mehr oder weniger kompakten Körnern sieht man auch ungleich gefärbte, welche nur noch teilweise die Farbe angenommen haben, teilweise findet sich auch ein Zerfall der Körner zu kleinen und kleinsten grießartigen Partikelchen. Solche Partikelchen bilden zuweilen besonders im Innern der Kolonie größere detritusartige, blaßgefärbte Haufen.

Untersucht man ältere Kulturen, so trifft man ähnliche Verhältnisse wieder. Zuweilen besteht fast die ganze Kolonie aus einer krümeligen Masse, in welcher einzelne, intensiv gefärbte, bis $1^1/_2$ μ große runde Körner auffallen. Das Bild wird noch deutlicher, wenn man die Präparate lange in abs. Alkohol liegen läßt. Der größte Teil der grießartigen Körnchen entfärbt sich dabei vollständig, während bloß einzelne wenige Elemente, worunter hauptsächlich die großen Formen sich befinden, die blaue Farbe behalten haben.

Ich habe die Verhältnisse der Gramfärbung bei starker und schwacher Entfärbung sowie an jungen und alten Pilzelementen näher studiert, da besonders auch in den histologischen Schnitten sich ein besonderes, nach dem Alter verschiedenes Verhalten kund gab. Ich konnte dabei folgende Verhältnisse feststellen: Färbt man eine junge 4 Tage alte Kolonie in der üblichen

Weise (2 Minuten Gentianaviolett, 2 Jodjodkali, 2 absoluter Alkohol), so stellen sich die Pilzfäden in der schon beschriebenen Weise dar, zusammengesetzt aus intensiv gefärbten blauen Partien und blaßblauen Zwischenstücken. Die Färbung fällt in derselben Weise aus, wenn man nur sehr kurz in absolutem Alkohol oder in Anilinöl entfärbt. Bei Anwendung einer Gegenfärbung, z. B. Safranin, färbt sich die inhaltslose Fadenmembran blaßrot, so daß nun die Pilze aus einer blaßroten Grundsubstanz bestehen, in welche die intensiv blauvioletten Körner eingefügt sind. Bei längerer Entfärbung in Alkohol 10 Minuten und mehr, sowie auch bei Verwendung wasserhaltigen Alkohols entfärben sich die Pilze zum größten Teil, man findet dann nur noch ganz vereinzelte, blau gefärbte Körner in einem vollständig rot sich färbenden Myzel. Verfährt man in derselben Weise mit 2 oder 3 Wochen alten, von Kulturen auf festen Nährböden stammenden Pilzelementen, so findet man schon bei der üblichen Zeitdauer der Entfärbung eine geringere Resistenz der Pilze. Auffallend ist dabei, daß einzelne Körner ihre Farbe beibehalten, ja zuweilen eine besonders intensive Färbung zeigen, während morphologisch gleiche Elemente sich entfärbt und die Gegenfarbe angenommen haben. Viele Monate alte Kulturen zeigen bei Gramfärbung nur noch ganz spärliche solche Elemente, verhalten sich somit in der Hauptsache gramnegativ. Auf diese Verhältnisse, welche für die Deutung der Drusen ein besonderes Interesse haben, habe ich bereits hingewiesen und betont, daß zur besseren Darstellung der Pilze im allgemeinen die Entfärbung in Anilinöl derjenigen in absolutem Alkohol vorzuziehen sei, da die Entfärbung eine viel weniger prompte ist, wenn schon sie bei längerer Einwirkung ebenfalls denselben Erfolg hat. Zahlreiche Autoren, unter ihnen Silberschmied, Nocard, Tarozzi etc., äußern sich in gleicher Weise.

Auf die Frage nach dem Charakter der an den Pilzfäden sich abspielenden Vorgänge werde ich bei der Besprechung der Kulturen im hängenden Tropfen eintreten. Ein besonderes Interesse bieten die weißen, aus



Lufthyphen bestehenden Beläge der pleomorphen Kolonien dar. Betrachtet man dieselben in situ bei starkem, seitlich auffallendem Licht, so sieht man die ganze Oberfläche überzogen von einem lebhaft silberglänzenden flaumigen Belag; derselbe besteht aus einem dichten Wald von radiär in die Luft ragenden und verzweigten Hyphen. Diese Hyphen scheinen bei ganz jungen Kolonien homogen, bei älteren dagegen aus zahlreichen leuchtenden Granulis zusammengesetzt. Untersucht man unter gleichen Verhältnissen eine rote Kolonie, so erblickt man auf der roten Oberfläche nur ganz spärliche, kurze, silberglänzende Stummelchen.

Durch leichtes Andrücken eines mit Eiweißglyzerin angefeuchteten Objektträgers erhält man sehr schöne Abklatschpräparate, welche nur aus Lufthyphen bestehen. Die Fäden haben einen weniger stark gewundenen Verlauf, sind weniger reichlich verzweigt und zeigen im Gegensatz zu den Elementen des übrigen Myzels zum größten Teil eine Zusammensetzung aus ziemlich regelmäßigen Reihen von runden bis stäbchenförmigen, zuweilen in weiterem Zerfall begriffenen Gliedern, welche nur schmale Lücken zwischen sich lassen und auch im ungefärbten Präparate allerdings nicht immer deutlich durch stärkere Brechung des Lichtes auffallen. Morphologisch gleichen sie in hohem Maße den Bildern, wie ich sie in alten Bouillonkulturen beobachtet habe. Daneben kommen auch mehr oder weniger kontinuierlich gefärbte oder auch ganz feine oder unregelmäßig gekörnte Fäden vor, wie sie beim Oberflächenmyzel beschrieben und als abgestorbene Elemente gedeutet wurden.

Vergleicht man mit diesen Befunden, welche sich auf das Wachstum auf Traubenzuckeragar beziehen, das Wachstum auf den anderen festen Nährböden, so bieten sich morphologisch überall dieselben Verhältnisse dar. Ein besonderes Verhalten zeigen die Kulturen auf der Oberfläche der Milch und im Hühnerei. Bei beiden ist der große Reichtum an lang gestreckten, wellig verlaufenden, wenig verzweigten Fäden auffallend, unter welchen besonders im Ei blaßgefärbte, mit reichlichen feinsten Körnchen

erfüllte Elemente sich vorfinden. Die Körnchen liegen dabei regellos im Querschnitt des Fadens verteilt. Mit den feingekörnten Partien, welche zweifellos degenerierte Myzelien darstellen, alternieren häufig breite, oft ganz intensiv gefärbte Fäden, welche bei Gramfärbung den üblichen scholligen Zerfall ihres Inhaltes in kleinere und größere Segmente zeigen und häufig meist an beliebiger Stelle, oft auch an den Enden, spindelige, keulenförmige, bis 1 μ breite Auftreibungen aufweisen. Diese diffusen Auftreibungen, welche auch bei anderen Trichomyzeten beobachtet worden sind, habe ich auf den übrigen Nährböden nicht gesehen.

Bouillonkulturen.

a) Oberfläche: Die auf der Oberfläche der Bouillon wachsenden Pilze verhalten sich wie solche auf festen Nährböden. Aus den überimpften flottierenden Partikelchen sprossen peripherwärts zarte, sich verzweigende Hyphen hervor, welche ein dünnes Häutchen auf der Bouillon bilden. Aus den homogenen Fäden sieht man überall nach oben doppelt konturierte, starre, verzweigte Gebilde sich erheben, welche immer dichter werden und im weitern Verlauf des Wachstums bald kugelförmige, bald schild- oder plattförmige Myzelien bilden, deren Elemente von den bereits beschriebenen in keiner Weise abweichen.

b) Grund: Die Elemente einer drei Wochen alten schleimflockenartigen Kultur zeigen mit den im hängenden Tropfen beobachteten und nachfolgend beschriebenen völlige Übereinstimmung. Betrachtet man dieselben in ungefärbtem Zustand, so sieht man

1. zarte, wenig gebogene, meist stark lichtbrechende, monopodial, zuweilen auch scheinbar dichotom verzweigte Fäden, welche meist in größeren Abständen kleine, den Querschnitt des Fadens zuweilen nicht völlig ausfüllende Granula besitzen, ganz selten auch mächtige (unter 2. beschriebene), kugelförmige, stark lichtbrechende Auftreibungen aufweisen.

2. Außerordentlich stark gekrümmte und reich verzweigte, zu dichten Knäueln verschlungene Fäden von an-



nähernd demselben Querschnitt wie die bereits beschriebenen mit meist homogenem Inhalt, welche neben den kleineren Granulis zuweilen auch größere, stark lichtbrechende, ovoide Körner enthalten, die den Fadenquerschnitt bis auf das Doppelte auftreiben. Diese kugelartigen Gebilde sind nicht immer homogen, an den Rändern zuweilen stärker lichtbrechend als im Zentrum, häufig findet man sie auch zu mehreren in kleineren und größeren Abständen hintereinander liegend; durch Zertrümmerung der Fäden isolierte Körner liegen, meist zu zweien durch ein kurzes Fadenstück verbunden, überall umher und erwecken dadurch zuweilen ganz den Eindruck diphtheriebazillenartiger Gebilde.

3. Breitere (bis 0·75 μ), mehr oder weniger regelmäßige, hin- und hergewundene, perlschnurartige Ketten von stark lichtbrechenden, etwas aufgetriebenen, ovoiden Gebilden, welche durch schmale, schwach lichtbrechende, häufig besonders an Knickungsstellen stark eingezogene Fadenbrücken miteinander in Verbindung stehen. Häufig befinden sich die einzelnen Glieder in Winkelstellung. Eine echte Septierung ist nirgends vorhanden; die Lücken zwischen den Körnern haben nichts Regelmäßiges an sich. Zwischen den einzelnen Fadentypen bestehen alle Übergänge.

Das Grampräparat zeigt wieder dieselben Eigentümlichkeiten, wie sie schon wiederholt beschrieben wurden. Die homogenen Fäden sind ungleichmäßig gefärbt und weisen in der Mehrzahl die regelmäßigen, fast farblosen Lücken auf, wie sie die Fäden der Oberflächenmyzelien gezeigt haben. Der Querschnitt ist zuweilen unregelmäßig, bald etwas aufgetrieben, bald wieder schmäler, der Inhalt bald gleichmäßig intensiv blau, bald unregelmäßig schollig, bald zu regelmäßigen Reihen granulaartiger Gebilde zerfallen, bald bloß aus spärlichen oder reichlicheren kleinen bis kleinsten staubkorngroßen Partikelchen bestehend. In den blasseren, homogen gefärbten Fäden sowohl als auch in den stäbchenförmigen Gliedern sind zuweilen besonders stark gefärbte Körner zu erkennen, welche den Körnern des Vitalpräparates entsprechen dürften. Zwischen gefärbten

Partien eingeschaltete farblose Strecken und ganze ungefärbte Fäden sind auch hier zu beobachten. Der zweite Typus ist gegenüber dem dritten nicht mehr deutlich abzugrenzen; er stellt sich dar als dichter Haufen rundlicher, ovoider, spindelförmiger Körner, deren Zusammensetzung aus Fäden mit teilweise noch kontinuierlich gefärbtem Inhalt nur stellenweise deutlich ersichtlich ist.

Die stark gewundenen Ketten aus mehr gleichförmigen ovoiden Gebilden haben dasselbe Aussehen wie die streptokokkenkettenartigen Fäden, die in der Kultur im hängenden Tropfen auftraten.

In mehrere Monate alten Kulturen ist das Bild viel einheitlicher. Untersucht man im hängenden Tropfen, so erkennt man ein außerordentlich brüchiges Myzel, welches schon bei geringen Erschütterungen in lauter kleinste Teile zerfällt. Das Myzel setzt sich zusammen aus Reihen von stark lichtbrechenden, meist runden Gebilden von verschiedener Größe, welche bald unmittelbar aneinander angrenzen, bald durch kürzere oder längere, meist äußerst schmale und blasse Fadenstücke miteinander verbunden sind. Die Fäden sind in abenteuerlicher Weise verkrümmt und reichlich verzweigt, auf diese Weise massive Körnerballen bildend. Freie kleine Körner und kurze Körnerreihen schwimmen in großer Zahl umher und zeigen starke Molekularbewegung. Neben diesen Kugelfäden finden sich in ganz verschiedener Menge junge, mehr oder weniger homogene, stark lichtbrechende Fadenelemente.

Im Grampräparat erscheinen die kugelförmigen Gebilde als stark gefärbte, zuweilen etwas konturierte, runde, ovale, zuweilen auch polyedrische Gebilde. Ihre Verbindung zu vielfach gewundenen Fäden gibt sich mehr in der Lagerung zu erkennen, nur stellenweise bemerkt man zwischen den Körnern blaßblaue, meist etwas eingezogene Brücken. Die Größe der Körner beträgt durchschnittlich 0·5—1·0 μ. Ganz vereinzelt trifft man auch Riesenkörner an bis zu einem Durchmesser von $1^1/_2\ \mu$ und mehr. Häufig sieht man auch größere detritusartige Haufen, welche aus einer feinkörnigen, blassen, bei Gegenfärbung



hellroten Masse bestehen, in der höchstens einige Körner noch normale Größe und Färbbarkeit aufweisen. In alten Bouillonkulturen sieht man immer noch reichliche blaue Elemente im Gegensatz zu den Kulturen auf festen Nährböden, welche sich bis auf wenige Körner entfärben.

Das Mengenverhältnis der einzelnen Fadentypen zu einander ist in verschiedenen Kulturen auffallend verschieden. Ich habe Kulturen beobachtet, welche auch nach Monaten noch schöne Fäden in großer Zahl aufwiesen und bei denen eine typische Fragmentation nur teilweise stattgefunden hatte. Andere Kulturen zeigten dagegen in den ersten Tagen schon die Entwicklung einer vollkommen gleichmäßigen Fragmentation, welche die jungen Elemente fast im Moment ihrer Entstehung befiel, so daß im Bilde nur gleichmäßige Streptokokkenketten erschienen. Neben der Eigenart des Stammes dürften auch die Ernährungsverhältnisse, speziell der Sauerstoffgehalt des Nährbodens, eine Rolle spielen, denn die Entstehung schöner Fäden ist in der Regel in jeden Röhrchen eine reichlichere, welche nur geringe Bouillonmengen enthalten, wo also die Pilze wegen der geringen Tiefe in nächster Nähe der Oberfläche liegen.

3. Hängender Tropfen.

Das Wachstum des Pilzes im hängenden Tropfen erfolgt am besten in Traubenzuckerbouillon. In neutraler B. habe ich ihn nicht zur Entwicklung bringen können. Als Impfung benützte ich wiederum das Filtrat einer in Traubenzuckerbouillon verriebenen jungen Maltoseagarkultur, so daß als Ausgangsmaterial nur kleinste Körnchen oder kurze, körnerhaltige Fadenstummel in den Tropfen hineingelangten. Das Wachstum war im Gegensatz zu den Kulturen Neukirchs und anderer ein ganz außerordentlich langsames und hatte selbst nach mehreren Wochen seinen Abschluß noch nicht erreicht. Beobachtet man den Tropfen in den ersten Tagen, so kann man deutlich erkennen, wie die Granula etwas an Größe zunehmen, zuweilen sogar bis auf das Doppelte anschwellen und ihre starke Lichtbrechbarkeit allmählich einbüßen. Gleichzeitig

treten aus ihnen 1—3 zarte, gewundene Fäden aus, deren Inhalt homogen, mäßig stark lichtbrechend ist und in größeren Abständen kleine dunkle Granula enthält. Die Gebilde zeigen eine starke molekulare Bewegung, was die Beobachtung erheblich erschwert. In den folgenden Tagen nimmt das Wachstum der Fäden langsam zu; es treten spärliche Verzweigungen auf; die meisten Kulturelemente sammeln sich allmählich im Zentrum des Tropfens zu einem lockern Haufen an; an den Rändern sind nur noch vereinzelte Fäden zu beobachten.

Im Verlauf der zweiten Woche beginnt am Rande des Tropfens, wo die Tiefe der Flüssigkeitsschicht eine geringe ist, aus den dort lagernden Elementen die Entwicklung eines flach ausgebreiteten, d. h. zweifellos auf der Oberfläche des Tropfens gelegenen Myzels; dasselbe besteht aus einem zierlichen radiären Geflecht homogener, stark lichtbrechender Fäden, welche einen leicht gebogenen, zuweilen etwas winklig gekrümmten Verlauf besitzen und lateral meist unter senkrechtem Winkel Seitenäste entsenden. Es entstehen dadurch zahlreiche, zu einem marginalen Kranz angeordnete, strahlige Kolonien, welche schon mit bloßem Auge sichtbar sind. Aus den Fäden dieses Oberflächenmyzels sprossen allerorten die schon auf festen Nährböden beschriebenen, infolge veränderter Lichtbrechungsverhältnisse doppelt konturiert erscheinenden, starren, verzweigten Hyphen nach unten in die Luft hinaus.

Im Zentrum des Tropfens hat sich durch weiteres Wachstum der dort angehäuften Pilze ein lockerer Myzelknäuel gebildet. Dieser besteht aus ganz außerordentlich unregelmäßig verlaufenden, oft korkzieherartig und spiralig gewundenen, gebrechlichen Fäden, welche nicht an der Oberfläche des Tropfens, sondern in dessen Innern liegen und ganz regellos nach allen Seiten verlaufen. Die Fäden sind ganz ungleich, meistens homogen, mäßig stark lichtbrechend, mit einzelnen weit auseinanderliegenden, unscharf begrenzten, stark lichtbrechenden Körnern. In einzelnen Fäden fallen mächtige, das Doppelte bis Dreifache des Fadenquerschnittes messende, intensiv lichtbrechende, ku-



gelige Anschwellungen auf. Ihr Inhalt ist meistens homogen, läßt aber zuweilen Unregelmäßigkeiten im Sinne einer peripheren Konturierung erkennen. Seltener liegen mehrere solcher Anschwellungen in nächster Nähe beieinander, das Fadenzwischenstück ist dabei häufig auffallend dünn. Betrachtet man in den folgenden Tagen die randständigen Kolonien, so sieht man, wie sich in der bis jetzt homogenen Fadensubstanz der Inhalt an einzelnen Stellen zu dunklen, stärker lichtbrechenden Partien verdichtet. Gleichzeitig tritt eine leichte Verbreiterung und eine zunehmende Verkrümmung der Fäden ein, welche bis zur eigentlichen Schlängelung führt. Die dunkeln Stellen sind anfänglich unscharf begrenzt, mehr fleckförmig und an beliebigen Stellen des Fadens gelegen. Nach und nach tritt aber eine schärfere Differenzierung zu mehr oder weniger distinkten stäbchen- und körnerförmigen Gebilden ein, während die zwischen denselben liegenden schmalen Fadenanteile etwas an Lichtbrechungsvermögen einbüßen. Die größeren Glieder zeigen in der Folge durch Auftreten unregelmäßiger Lücken in ihrem Innern einen weitern Zerfall, bis schließlich mehr oder weniger isodiametrische Körner resultieren. Die Form der Körner zeigt gar keine Gesetzmäßigkeiten, ist meist ganz unregelmäßig eckig, rundlich bis länglich oval und hat in der Regel den Durchmesser des Fadenquerschnittes. Die Erscheinung ist nicht auf einzelne Fäden beschränkt, sondern im ganzen Myzel zu beobachten und ganz ungleichmäßig ausgesprochen.

Das Wachstum der Fäden schreitet auch nach stattgehabter Fragmentation noch langsam weiter; verfolgt man den Vorgang unter dem Mikroskop, so sieht man, wie die einzelnen Körner dabei sich in die Länge strecken, in der Mitte hantelförmig einschnüren und schließlich in zwei Hälften zerfallen. Die beiden Fragmente nehmen in der Folge etwas an Größe zu und die Teilung kann sich von neuem wiederholen. Von besonderem Interesse ist jetzt die Entstehung von Seitenästen. Dieselbe beginnt damit, daß die Fadenmembran eine kleine Ausbuchtung bildet, in welche sich ein kurzer kegelförmiger Fortsatz

eines Kornes hineinschiebt. Der Fortsatz wird allmählich länger, spindelförmig, schwillt an seinem peripheren Ende leicht an und schnürt sich endlich vom Mutterkorn ab. Durch weitere Teilung des Tochterkornes verlängert sich der Seitenast. Die zwischen den Körnern als schmälere und breitere Lücken imponierenden, schwach lichtbrechenden Fadenabschnitte zeigen in der Folge häufig mehr oder weniger starke Einbuchtungen, so daß rosenkranzartige Bilder zu stande kommen. Zuweilen sind einzelne Glieder völlig abgeschnürt und haben ihren Zusammenhang mit dem Mutterfaden scheinbar verloren.

Ein von diesem Verhalten völlig abweichendes zeigen die äußersten Myzelpartien, welche über den Rand des Tropfens hinausgewachsen sind und dabei durch Adhäsion eine schmale Flüssigkeitsschicht mit sich gezogen haben. Sie bilden ein engmaschiges Netz steif winklig verlaufender, reich verzweigter, zarter, homogener Fäden, ohne die geringste Andeutung von Körnerbildung. Das Bild ist vollkommen identisch mit demjenigen eines jungen Oberflächenmyzels auf festen Nährböden.

Ganz ähnliche Vorgänge wie die oben beschriebenen findet man auch an den im Innern des Tropfens wachsenden gewundenen Fäden; nur ist der Zerfall in stark und schwach lichtbrechende Partien ein noch viel ungleichmäßigerer. Dabei kommt es viel seltener zur Ausbildung von regelmäßigen Körnerreihen als vielmehr zur elektiven Entwicklung einzelner Körner auf Kosten anderer Fadenabschnitte, welche dann meist blaß schwach lichtbrechend aussehen.

In einer Kultur, welche ich 11 Wochen lang beobachten konnte, hatte wohl infolge Austrocknung eine ganz eigentümliche Veränderung stattgefunden: Das gesamte Myzel sämtlicher Kolonien erwies sich zusammengesetzt aus ganz regellos aneinander gelagerten, runden, polygonalen, homogenen, schwach lichtbrechenden, konturierten Gebilden, ähnlich einem versporten Trichophytonfaden, nur viel unregelmäßiger. Durch eine maximale Krümmung und Schlängelung der Fäden wurden überall Sporenhaufen vorgetäuscht.



Nur am äußersten Rande des fast gänzlich eingetrockneten Tropfens fanden sich noch in fast unverändertem Zustand die homogenen Fäden, welche ebenfalls nur noch geringe Lichtbrechbarkeit zeigten, dabei konnte man in zentripedaler Richtung alle Übergänge zu den scheinbaren Sporenketten beobachten. Das in situ fixierte und nach Gram gefärbte Präparat ergab eine vollkommene Übereinstimmung mit diesem Bilde. Es zeigten sich auffallend regelmäßige, aus kugeligen, stark gefärbten Körnern bestehende Fäden, welche Streptokokkenketten in täuschender Weise nachahmten. Zwischen und um die Körner ließ sich stellenweise deutlich eine blaßblaue Substanz erkennen. Die im Nativpräparat homogen erscheinenden peripheren Fäden wiesen schmale Lückenbildungen auf, so daß dadurch kürzere oder längere bazilliforme Glieder abgegrenzt wurden. Ich habe diese Erscheinung schon wiederholt erwähnt und im Sinne Neukirchs als postvitale, durch die Fixierung bedingte Schrumpfungserscheinung gedeutet.

Wenn man die Vorgänge, welche an den Fäden im hängenden Tropfen sich abspielen, mit den Beschreibungen der Autoren vergleicht, so muß man sie mit dem identifizieren, was allgemein als „Fragmentation“ bezeichnet wird. Sauvageau und Radais beschreiben das Bild folgendermaßen: „Ces filaments ne sont pas homogènes suivant leur parcours. En certains points ils ne présentent aucune interruption et les rameaux sont en continuité directe avec l'axe; en d'autres ils sont fragmentés, séparés par des intervalles incolores, larges ou très étroits, et donnant alors l'illusion d'une cloison. Ces fragments affectent toutes les dimensions: on peut les désigner comme des filaments courts, des bâtonnets, des granulations plus ou moins regulières, assez souvent, et particulièrement dans les parties agées ces granulations sont disposées en file assez régulière. Les parties fragmentées, souvent terminales, sont parfois intercalées entre des portions filamenteuses, à structure continue.“

Neukirch definiert diesen Begriff auf Grund seiner Kulturstudien im hängenden Tropfen noch eingehender:

„Im Faden teilt sich das Plasma die einzelnen Plasmastücke kontrahieren sich, schließen sich mit Membran von den entstandenen inhaltslosen, meist verschwindend kleinen Fadenstücken ab und bilden so die Fragmentationssporen. Letztere keimen mit 1—3 Fäden, die an den Querstellen entspringen, in günstige Nährlösung gebracht, sehr bald aus „und an anderer Stelle" der Faden, der zunächst gleichmäßig das Licht bricht, zerfällt der Quere nach abwechselnd in ein breiteres und in ein verschwindend kurzes Stück. Die längeren Glieder sind etwas verschieden groß, gewöhnlich von der Länge eines Bakteriums, brechen das Licht wie der ursprüngliche Faden, die kürzeren brechen es nur äußerst schwach. Ein von der Fragmentation betroffener Faden oder Teil eines Fadens verändert seine Länge nicht mehr, weil die einzelnen Sporen nicht in der Richtung der Fadenlänge als Sporen zu wachsen vermögen. Der Vorgang der Fragmentation ist entweder simultan, wenn ein Faden gleichzeitig auf seinem ganzen Verlauf zerfällt oder aber, und in der Mehrzahl der Fälle sukzedan, wenn die zuerst gebildeten größeren Stücke nachträglich weiter zerfallen." Die Membran, welche die Fragmentationssporen abschließen soll, hat Neukirch nicht gesehen, allein er glaubt darauf schließen zu dürfen, weil abgestorbene inhaltslose Sporen stets alleseits geschlossen waren. Diese Beschreibungen decken sich in der Hauptsache mit meinen Beobachtungen. Neukirch beschreibt zwar mehr einen Zerfall des Plasmas, in welchem helle Lücken auftraten, während in meinen Bildern zunächst an den Stellen, wo Fragmentation eintrat, eine Verdichtung des Fadeninhaltes durch stärkere Lichtbrechung sich anzeigte und erst in diesen dichteren Abschnitten durch sukzessiven Zerfall stäbchenförmige und schließlich körnerförmige Sporen entstanden. Gerade im Gegensatz zur echten Sporenbildung ist in den Vorgängen, welche ich beobachtet habe, der vollkommen gesetzlose Ablauf der Erscheinungen, charakteristisch die Unregelmäßigkeit in der Größe und im Aussehen der Sporen, die Regellosigkeit der Lokalisation. Während die von der Fragmentation betroffenen Fäden bei



Neukirch ihr Längenwachstum einstellten, machte dasselbe in meinen Kulturen noch weitere Fortschritte; es kam sogar, wie ich ganz gut verfolgen konnte, noch zur Entwicklung von Seitenästen, welche stets durch einen Abschnürungsvorgang aus einer „Spore" ihren Ursprung nahm. Während Neukirch schon in den ersten Tagen eine Fragmentation der randständigen Hypfen beobachten konnte, trat in meinen Kulturen erst im Verlauf einiger Wochen eine sukzessiv das ganze Myzel ergreifende Fragmentation ein. Dabei blieben auffallender Weise gerade die peripheren, über den Rand des Tropfens hinausgewachsenen Fäden verschont.

Mit den im hängenden Tropfen erfolgten Vorgängen stehen die in den übrigen Kulturen gemachten Beobachtungen in völliger Übereinstimmung. Während das plane Oberflächenmyzel auf festen Nährböden erst in später Zeit Fragmentationsvorgänge erkennen läßt, treten dieselben bei den Elementen des Luftmyzels schon in den ersten Tagen beinahe im Moment der Entstehung auf, denn man findet bei ihnen schon in den ersten Tagen ihrer Entwicklung in der Substanz der Fäden einen Wechsel zwischen stark und schwach lichtbrechenden Partien. Die Fragmentation ist im Gegensatz zu der im hängenden Tropfen beobachteten eine viel unregelmäßigere. Es entstehen nicht die mehr oder weniger gleichmäßigen, durch schwache Lücken getrennte Glieder, sondern die Sporen stehen ganz verschieden weit auseinander und lassen kürzere und längere, bald normale, bald vollständig leere Fadenpartien zwischen sich. Die Größe der Sporen ist ebenfalls größeren Schwankungen unterworfen, was besonders bei älteren Kulturen deutlich hervortritt. Dabei ist die Vitalität der Sporen eine ganz ungleiche. In älteren Kulturen auf festen Nährböden sind besonders im Innern der Kolonien meist nur noch relativ wenige Elemente färberisch nachweisbar; diese zeichnen sich dabei durch eine besonders hohe Resistenz gegen die Entfärbung aus. Die andern, morphologisch von ihnen nicht abzugrenzenden Elemente entfärben sich unter

denselben Verhältnissen vollständig und sind meist in einem fortschreitenden Zerfall begriffen. Ob die resistenten Sporen einen bestimmten Typus darstellen, der allein den färberisch sich gleich verhaltenden Elementen in den Lufthyphen und in den Fäden der Bouillonkulturen entspricht, während die übrigen bloß Äußerungen eines banalen Involutionsprozesses darstellen, wage ich nicht zu entscheiden, da zur morphologischen Trennung außer dem differenten färberischen Verhalten keine Anhaltspunkte gegeben sind.

Der in den Lufthyphen auftretende, oft sehr regelmäßige Zerfall kann ebenfalls nicht anders als Fragmentation gedeutet werden und hat mit der echten Konidienversporung nichts gemein. An ungefärbtem Präparate beobachtet man bloß eine Sonderung des Inhaltes in stark und schwach lichtbrechende Teile, niemals aber das Auftreten von Septen oder deutlicher Sprossungsvorgänge. Im Grampräparat resultieren dieselben Bilder, wie sie die gefärbten Myzelien der 11 Wochen alten Kolonien im hängenden Tropfen, an denen der Fragmentationsvorgang in seiner ganzen Entwicklung verfolgt werden konnte, ergab. Auch Neukirch faßt die kugeligen Elemente der Lufthyphen als Fragmentationssporen auf und kann keine Differenzen mit denjenigen in Bouillon untergetauchter Fäden finden.

Gasperini beschreibt den Vorgang in ähnlicher Weise und vergleicht ihn mit der Konidienversporung; er hat zwar keine Septen gesehen, führt das aber auf die Feinheit der Fäden zurück. Setzte er in Versporung begriffene Kulturen ungünstiger Nährbedingungen aus, so konnte er das Auftreten von Septen beobachten. Neukirch deutet diese letztere Beobachtung Gasperinis als das Auftreten einer neuen Wuchsform und identifiziert dieselbe mit der von ihm beschriebenen „Oidienbildung". Unter den Elementen des Bodensatzes von Bouillonkulturen habe ich vergeblich nach solchen Formen gesucht. Neukirch beschreibt sie folgendermaßen: „Während diese Elemente aus schlanken Fäden und den aus den letzteren hervorgegangenen Fragmentationssporen bestehen, finden sich in



der Regel beim Untersuchen des Bodensatzes einiger Tage alter Bouillonkulturen meist breitere Fäden und unter ihnen solche, die von den bis jetzt besprochenen Elementen verschieden sind. Ihr ganzer Inhalt ist nämlich durch einfache Querwände, die sowohl beim lebenden Objekt als auch bei der Plasmolyse sichtbar sind, in lauter fertile inhaltführende Stücke zerlegt. In einem solchen Faden hat nach früher gegebener Definition Oidienbildung stattgefunden; die Teilstücke des Fadens, die Oidiensporen sind ungleich groß, bisweilen etwas angeschwollen, den Vorgang des Anschwellens habe ich nicht beobachtet, aber daß es sich wirklich um einen solchen handelt, nicht etwa um eine Einschnürung, geht daraus hervor, daß der Durchmesser der Quermembran nie kleiner angetroffen wird, als der gewöhnliche Breitendurchmesser der Fäden.“ N. hat im hängenden Tropfen den Vorgang der Spetierung nicht verfolgen können, da er nur wenige Male septierte Fäden gesehen hat.

Die in meinen Kulturen beobachteten breiten perlschnurartigen Fäden besitzen zwar eine gewisse Ähnlichkeit mit Neukirchs Oidien. Der normale Querschnitt ist durch die Sporen zuweilen deutlich ausgebuchtet, die blassen Lücken entsprechen vielfach dem gewöhnlichen Breitendurchmesser der Fäden und zeigen keine Einschnürung, allein es kommen auch die gerade entgegengesetzten Verhältnisse vor und zwar am selben Faden in unmittelbarer Aufeinanderfolge. Zudem ist im ungefärbten Präparat nicht die geringste Andeutung von Spetierung vorhanden, die Neukirch zweifellos gesehen hat und in seinen Zeichnungen eindeutig wiedergibt. Ferner besteht zwischen diesen Kugelketten und denen im hängenden Bouillontropfen beobachteten nicht der geringste Unterschied, so daß man auch diese Bilder darum in meinem Falle nicht anders als Fragmentation deuten kann.

Die Beschreibungen, welche sich bei anderen Autoren über Segmentation oder Oidienbildung finden, lassen sich viel eher auf eine verschiedene Interpretation der Fragmentationsvorgänge zurückführen, so besonders die von

Lachner-Sandoval gegebene Definition der Segmentation, welche auch N. als Fragmentation deutet. Wenn Neukirch die von Bostroem in älteren Kulturen beobachteten, meist terminalen, gut tingierbaren keulenartigen Anschwellungen mit Oidien identifiziert, so kann ich ihm darin nicht beipflichten, da außer der besonderen Größe des Gebildes jeder weitere Anhaltspunkt zum Vergleich mit der echten Oidienbildung fehlt. Auch die von Lachner-Sandoval als Involutionsformen beschriebenen Anschwellungen („Schnüre von Keulen, Kugeln, längliche und unregelmäßige Gebilde in sehr wechselnder Größe und Form; manche davon enorm groß") lassen einen einwandfreien Vergleich mit Oidien nicht zu. Die von Gasperini beobachteten Septen, welche an versporenden Lufthyphen bei ungünstigen Nährbedingungen auftraten, habe ich bereits erwähnt. Diese Beobachtung steht fast isoliert da. In neuerer Zeit hat Guéguen beim Studium der Streptothrix lingualis das Vorhandensein von echten hyalinen Septen nachgewiesen, welche in unregelmäßigen Abständen im Faden stehen (Gougerot). Die Beschreibung der Septen als breite hyaline Gebilde ist allerdings wenig charakteristisch und erweckt den Verdacht, daß eine falsche Deutung vorliegt.

Sauvageau und Radais haben bei B. Kulturen im hängenden Tropfen auf der Oberfläche des Tropfens breitere Fäden sich entwickeln sehen, welche einen charakteristischen Sporenzerfall zeigten, den sie als Segmentation im Gegensatz zur Fragmentation schildern, ein Vorgang, der der Oidienbildung Neukirchs entspricht. S. und R. sagen darüber folgendes: Elle (la ségmentation se fait) sur toute la longeur du rameau sporifère ou seulement dans sa portion terminale; sur un même rameau toutes les conidies se forment simultanément. On voit comme une série d'étraglements se faire à égale distance et plus tard une ligne claire, indice d'une membrane transversale, y prendre naissance. Les conidies peuvent dès maintenant se séparer l'une de l'autre, un choc suffit à en isoler un certain nombre, mais les deux faces par lesquelles elles étaient en contact avec leurs voisines sont alors plates . . . .

Avant que les filaments conidifères soient segmentés on n'y voit jamais des parties plus claires, ils sont homogènes."

Die in meinen Kulturen auf der Oberfläche des hängenden Tropfens zur Entwicklung gelangten Fadengeflechte zeigten in besonders typischer Weise den wenig gesetzmäßigen Verlauf der Fragmentationsversporung, wenn schon Einzelheiten zu den Beschreibungen von S. und R. passen.

Wesentliche Unterschiede sind vor allem der sukzedan völlig gesetzlose Ablauf der Erscheinung und die Unregelmäßigkeit des Zerfalls, welcher mit der typischen in gesetzmäßiger Weise erfolgenden und zu gesetzmäßigen Formen führenden Sporenbildung, wie sie S. und R. schildern und wie sie für höhere Pilze charakteristisch ist, nichts gemein hat.

S. und R. haben die hellen Lücken als Membran gedeutet. Auch Lachner-Sandoval, Bostroem u. a. halten die ungefärbten Querzonen im Grampräparat für Membranen. Diese Auslegung lassen meine Bilder nicht zu. Die Lücken sind bei genauer Betrachtung viel zu ungleich, bald schmäler, bald breiter, als daß man sie als einfache Membranen ansprechen könnte. Was man sieht, ist die schwach lichtbrechende und bei Färbungen blaß gefärbte Fadenhülle. Der morphologische Beweis für das wirkliche Vorhandensein einer trennenden Membran steht noch aus, wenn schon die Tatsache, auf welche Neukirch hindeutet, zu Recht besteht, daß nämlich beim Zerfall der Fäden der Inhalt der Sporen nicht austritt, also allseits durch eine Hülle abgeschlossen sein muß. Die Fadenhülle der Trichomyzeten zeigt in dieser Eigenschaft entschieden Ähnlichkeiten zu derjenigen der Bakterien.

Ob die Fragmentationssporen den Fruktifikationsprodukten der echten Hyphomyzeten gleichzustellen sind und somit die Bezeichnung Sporen verdienen, ist schwer zu entscheiden. Jedenfalls spricht der Umstand dafür, daß sie nach den Angaben zahlreicher Autoren eine erhöhte Widerstandskraft gegenüber Schädigungen aller Art be-

sitzen und auch ihre färberischen Eigenschaften viel länger beibehalten als die nicht fragmentierten Myzelteile. Bei meinem Pilze konnte ich ein verschiedenes Verhalten beim Erhitzen nicht konstatieren, ob ich Kulturen mit oder ohne Lufthyphen verwendete. Da ich schon in den ersten Tagen in den Fäden des Luftmyzels Vorgänge wahrnehmen konnte, welche als Fragmentation gedeutet werden müssen, so erklärt sich diese Erscheinung von selbst. Die Fragmentationssporen sind in meinem Falle nicht bloß eine Eigentümlichkeit des Luftmyzels, sondern in allen Teilen des Myzels vorhanden. Die Entstehung der Fragmentationssporen hat allerdings nach meinen Beobachtungen so wenig Charakteristisches, Gesetzmäßiges an sich, daß ein Vergleich mit der in stereotyper Weise erfolgenden Sporenbildung irgend einer Art bei echten Pilzen nicht gelingen will.

Was beiden Prozessen gemeinsam ist, das ist ihre Bedeutung im teleologischen Sinne für die Erhaltung der Art. Beide stellen Anpassungsvorgänge dar an Änderungen der Lebens- und Existenzbedingungen (Ernährung, Feuchtigkeitsgehalt des Substrates, Alter etc.); was sie jedoch auseinanderhält, ist der verschiedene Grad biologischer Differenzierung, welcher sich in ihnen kundgibt. Bei den älteren Pilzen, mit Einschluß der Hyphomyzeten, bildet die Pflanze meist durch Vermittlung bestimmter Organe (Fruchtträger, Fruchthyphen etc.) morphologisch und biologisch scharf charakterisierte Fortpflanzungsprodukte, die Sporen. Das ist bei den Streptotricheen nicht der Fall. Ihre Reaktion auf die obengenannten in nachteiligem Sinne einwirkenden Momente ist eine primitivere und besteht in einem wenig charakteristischen, nach Verlauf und Ausbildung von äußeren Faktoren abhängigen Zerfall des Protoplasmas in einzelne, weder durch ihre Form noch durch ihre Lagerung in besonderem Sinne ausgezeichneten Bestandteile. Die ganze Myzelmasse kann auf diese Weise zerfallen, ohne daß sich eine Beschränkung des Fragmentationsvorganges auf bestimmte Hyphen erkennen ließe.

Der Entwicklungszyklus der Streptotricheen ist ein



relativ einfacher: Auskeimung des Fragmentes zum reichverzweigten Myzel und Wiederzerfall derselben zu Fragmenten. Die Unterschiede im Rahmen der ganzen Gruppe liegen hauptsächlich darin, daß bei den einen der Zerfall schon sehr früh eintritt, bei den anderen dagegen viel später und auch dann häufig nicht vollständig. Dieser letztere Umstand erklärt die so häufige zweifellos falsche Deutung einzelner, in Fragmentation begriffener Myzelteile als besondere Fruchthyphen.

Noch primitiver in seinem Entwicklungszyklus stellt sich der Aktinomyzes Wolff-Israel dar; denn er bildet nur unter besonderen Umständen, auf gewissen Nährböden, in den Geweben verzweigte Fäden, in der Regel wächst er als schlankes gebogenes Stäbchen und lehnt dadurch unmittelbar an die Gruppe der Diphtheriebazillen an.

Nicht ausgeschlossen ist natürlich die Möglichkeit, daß auch unter den Streptotricheen höher differenzierte Formen existieren, bei welchen eine Sporenbildung sensu strictiori stattfindet. Die Oidien von Neukirch, die Segmentationssporen von Sauvageau und Radais lassen diese Vermutung, ohne sie selbst in überzeugender Weise beweisen zu können, doch als berechtigt erscheinen.

An dieser Stelle muß ich nochmals die Beobachtungen von Tarozzi erwähnen, welcher in den Kulturen seines Pilzes charakteristische endständige Sporen gesehen hat und als Konidien beschreibt. Tarozzi sagt darüber folgendes (p. 582): „Gia osservando alcune delle prime culture in brodo, fatte direttamente dai tessuti, vecchie di 30 o più giorni, avevo notato la formazione di rari rigonfiamenti rotondi o leggiermente ovalari, che si trovavano esattamente sempre alla estremità di alcune delle ramificazioni ifiche di cui si componeva la cultura. Qualche volta tali rigonfiamenti avevano forme globose e si poteva talora scorgere nel loro interno uno o due punticini rifrangenti“ und weiter unten „E cioè, esáminata dopo 20—25 giorni di sviluppo (Kultur auf Glyzerinagar), si poteva constatare la formazione di numerosi corpicciuoli rotondi, di diametro sempre ugnale, fra 4—5 μ, ciascuno esattamente situato alla estremità di una ramificatione ifica. Dopo circa un mese tali culture potevano già essere gremite di simili corpicciuoli conidici, e credo importante notare che essi tanto si formavano nel contesto compatto della cultura ed all' estremità degli ifi aerei, come in quegli ifi che erano immersi nel brodo.“ Diese konidienförmigen Gebilde standen in der Regel zur Entwicklung von Lufthyphen auf der Kultur in einem umgekehrten



Verhältnis. Den eigentlichen Prozeß der Fragmentation hat T. bei seinem Pilz nicht beobachtet; er erwähnt bloß eine zunehmende Körnelung des Fadeninhaltes im Alter, welche er als eine Degenerationserscheinung auffaßt.

T. machte noch weiter die Beobachtung, daß seine Tierversuche nur dann positiv ausfielen, wenn er alte Kulturen verwendete, welche Konidien in reichlicher Menge enthielten. Die erhöhte Vitalität dieser Gebilde sprach sich auch in der vermehrten Widerstandskraft gegenüber hohen Temperaturen aus. Die Konidien überstanden eine Erhitzung auf 82° 5 Minuten lang, während junge Pilzfäden schon bei 60° in derselben Zeit zu Grunde gingen. T. glaubt, daß die Fähigkeit, Konidien zu bilden, in der Regel nur saprophytisch wachsenden Stämmen zukomme, während durch das parasitische Leben diese Eigenschaft verloren ginge. Dem widerspricht allerdings die Tatsache, daß gerade die am besten beschriebenen Formen unter den Trichomyzeten, welche keine Konidien, wie sie T. beschreibt, bilden, Saprophyten sind.

Die Sporen Tarozzis, welche mit großer Regelmäßigkeit und in erheblicher Menge bei älteren Kulturen zu finden waren, können wohl nicht anders als echte Sporen aufgefaßt werden. Ihre gleichmäßige Form und Größe, ihre Lage, die Art ihrer Entstehung berechtigen zu dieser Auffassung. Mit Fragmentation haben sie jedenfalls nichts gemein. Die Beobachtung Tarozzis steht in der Literatur einzig da. Seine Versuche, die Angaben einzelner Autoren wie Protopopoff und Hammer, Buywid, Berard und Nicolas über keulenförmige Anschwellungen bei Fäden in alten Kulturen auf seine Konidien zu beziehen, können nicht überzeugen. Wenn man den Pilz von Tarozzi als Streptothrix will gelten lassen, dann muß man diese neue Erscheinungsform als ein wichtiges Moment festhalten und nach Analogien bei den anderen Vertretern der Gruppe forschen. Für die Stellung im System könnten sich daraus entscheidende Schlüsse ergeben.

Eine besondere Eigentümlichkeit der Kulturelemente des Bouillonbodensatzes ist das Auftreten großer kugelförmiger oder ovoider, stark lichtbrechender Auftreibungen häufig mitten im Verlauf der Fäden. Diese Gebilde unterscheiden sich von den gewöhnlichen Fragmentationssporen nur durch ihre Größe, welche das 2–3fache des Fadendurchmessers beträgt (— 1·5 μ). Sie liegen meist vereinzelt, zuweilen zu zweien dicht aneinander gelagert und sind im Ganzen nicht häufig, jedenfalls nicht auf einzelne als Fruchthyphen zu deutende Fäden lokalisiert. Im Grampräparat ist die homogene und intensiv gefärbte Anschwellung in der Regel durch eine schmale Lücke vom übrigen Faden



abgegrenzt, welche zuweilen normales Aussehen hat und keine Andeutung von Fragmentation zeigt. Ich habe diese Gebilde auch im hängenden Bouillontropfen gesehen, es ist mir aber nicht gelungen, ihre Entwicklung zu studieren, Für die Identifizierung mit Chlamydosporen fehlt der Nachweis der doppelten Membran. Neukirch würde sie wohl wie die keulenförmigen Anschwellungen Bostroems als Oidien auffassen; ihre Einzahl, ihr Auftreten an ganz beliebiger Stelle im Verlauf eines Fadens, spricht nicht dafür. Ich möchte vorläufig solche Bilder als Umwandlungsformen sui generis auffassen und auf Vergleiche mit bekannten Formen verzichten.

Die in jungen Fäden häufig beobachteten spärlichen, kleineren und größeren, stark lichtbrechenden Körnchen, welche sich auch bei Vitalfärbung deutlich zu erkennen geben, haben jedenfalls mit der Fragmentation als solcher nichts zu tun. Neukirch vermutet Analogien zu den Zellkernen, wie sie bei höheren Pilzen nachgewiesen worden sind, da er gewisse Beziehungen zum Spitzenwachstum und zur Seitenastbildung glaubt entdeckt zu haben. Meine in diesem Sinne gemachten Beobachtungen waren nicht sehr überzeugend.

Die in den Pilzdrusen enthaltenen Elemente zeichnen sich durch eine sehr frühe Fragmentation aus, wie das in den Luftmyzelien und häufig auch in den Kulturen des Bouillonsatzes der Fall ist. Daß es sich nicht nur um eine Unregelmäßigkeit in der Färbbarkeit des Fadenplasmas oder um postvitale Schrumpfungserscheinungen handelt, beweist auch das deutliche Erscheinen von stärker lichtbrechenden Körnchen, welche in ihrer Lage den gefärbten Granulis entsprechen, in den nicht gefärbten Elementen der zerzupften Drusen. Die sporenartigen Gebilde besitzen keine längere Lebensdauer. Sie erreichen selten erhebliche Größe, zerfallen leicht zu kleineren Granulis und sind dann färberisch häufig gar nicht mehr nachweisbar.

Säurefestigkeit.

Die Prüfung wurde in folgender Weise vorgenommen:

1. Färbung nach Ziehl-Neelson mit Karbolfuchsin unter Erwärmen 5 Minuten lang.
2. Entfärben in
   - 3% Salzsäurealkohol 10 Minuten,
   - 1% Salzsäurealkohol 5 Minuten,
   - 25% Schwefelsäure
     - durch Eintauchen (10 Sekunden),
     - 5 Minuten.
3. Nachfärben mit 1% Methylenblau 20 Sekunden.

	3% Salzs.-Alkohol 10 Minuten	Entfärbung mit		
		1% Salzs.-Alk. 5 Min.	25% Schwefelsäure 10 Sekunden	25% Schwefelsäure 5 Minuten
6 Tage alte Bouillonkultur	Ausschließlich blaue Pilzelemente	Die Hauptmasse blau; einzelne kokkoide und bazilliforme rote Elemente, zahlreicher im Innern größerer Kokkenhaufen gelegen. Die jungen, nicht fragmentierten Fäden sind rein blau	An den dünneren Stellen des Ausstrichs überwiegen die blauen Elemente, die kompakteren Pilzmassen sind rein rot. Die Fadenmembran färbt sich stets blau	Zahlreiche rote kokkoide Elemente neben blauen. Unter den Fragmentationssporen sind vor allem die größeren Elemente säurefest
8 Monate alte Bouillonkultur (totale Fragmentation) der Myzelmassen	Ausschließlich blaue Pilzelemente	Die Hauptmasse blau, vereinzelte rote, besonders große kokkoide Elemente	Die roten Elemente überwiegen über die blauen	Sehr zahlreiche rote Elemente, an einzelnen dichteren Stellen ist die Masse rein rot
Tuberkelbazillen (Typus humanus)	Ausschließlich rote Stäbchen	id.	id.	id.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß der Pilz bedingt säurefest ist, ähnlich der Str. farcinica, S. asteroides (Sanfelice, Nicolle, Fuchs, Claypole) und den ihnen verwandten Formen. Eine wesentliche Rolle bei der Entfärbung scheint der Alkohol zu spielen, besonders in Bezug auf die Dauer der Einwirkung, eine Tatsache, welche auch bei der Gramschen Färbung (siehe dort) zur Geltung kommt. Zwischen jungen und alten Kulturen besteht kein wesentlicher Unterschied. Es sind ausschließlich die Fragmentationssporen, besonders die größeren Formen, welche die Färbung am stärksten zeigen, während die nicht fragmentierten zarten Fäden sich stets entfärbt haben.

Serologische Studien.

1. Sporoagglutination mit Sporotrichium Beurmanni.

Widal und Abrami haben seit ihrer ersten Mitteilung über die Sporoagglutination nachgewiesen, daß Serum von Kranken, welche an einer Mykose aus der Gruppe der Aktinomykosen litten, das Sporotrichium Beurmanni agglutinieren. Auch Ravaut und Pinoy fanden in ihrem Fall von Diskomykose (Discomyces Thibiergei) positive Sporoagglutination.

Von einer 10 Wochen alten Sporotrichiumkultur auf Maltoseagar wurde eine größere Menge im sterilen Mörser trocken verrieben, hierauf unter fortgesetztem Umrühren einige Kubikzentimeter physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt und schließlich das Ganze durch ein angefeuchtetes steriles Filter filtriert. Das Filtrat stellte eine opake Suspension dar, welche nur freie Sporen in reichlicher Menge enthielt. Mit dem Reagens wurden Serumproben des Patienten sowie eines gesunden Menschen versetzt in Verdünnungen von 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 200, 1 : 400 und die Mischungen bei Bruttemperatur gehalten. Nach 2 Stunden hatten beide Sera die Sporen in Verdünnungen bis 1 : 50 agglutiniert. die übrigen Proben blieben vollständig klar. Eine spezifische Agglutination fand somit nicht statt.

2. Kutanreaktion mit Pilzantigen.

Eine 4 Wochen alte Oberflächenkultur auf Maltosebouillon in einem kleinen Erlemeyerkolben wurde mit Kieselguhr vermengt und im sterilen Mörser verrieben unter sukzessivem Zusatz von einigen Tropfen physio-

logischer Kochsalzlösung. Nach Filtration durch Chamberlandkerze wurde die klare, dunkelbraune Flüssigkeit mit 0·5% Karbolsäure versetzt. Das so gewonnene Antigen wurde intradermal appliziert.

26./VII. Pat. erhält am rechten Unterschenkel oberhalb des Herdes 0·8 *ccm* intrakutan eingespritzt. Ein gesunder Mensch wird in derselben Weise behandelt.

27./VII. An der Injektionsstelle findet sich beim Pat. eine diffuse $^5/_3$ *cm* messende schwache Rötung ohne nachweisbare Infiltration. Die Kontrolle am gesunden Menschen zeigt eine ähnliche, ganz geringe Rötung. Der Unterschied ist ganz unerheblich.

Es wurde in der Folge noch mehrmals intradermal injiziert, stets mit demselben Erfolg. Eine typische kutane Überempfindlichkeit auf das Antigen nach Art der Tuberkulin- oder Trichophytinallergie ließ sich nicht nachweisen.

Tierversuche.

Es wurden Impfversuche angestellt an Meerschweinchen, Kaninchen und an einer Katze. Als Material wurde z. T. frisch entnommener verriebener Gewebsbrei, z. T. Aufschwemmungen von Maltoseagar und Maltosebouillonkulturen in physiologischer Kochsalzlösung verwendet. Die Kulturen wurden dabei stets zu einem homogenen Brei verrieben, um eine Inokulation zusammenhängender Pilzverbände zu vermeiden, welche im histologischen Bilde die Anwesenheit von Drusen hätten vortäuschen können. Zur Injektion wurden Mengen von 0·25 bis 2·5 *ccm* verwendet. Die Einverleibung erfolgte in weitaus der größten Zahl der Fälle subkutan, außerdem intramuskulär und intraperitoneal. In Analogie zur kausalen Bedeutung, welche beim Patienten die traumatische Quetschung des Fußes zu haben schien, wurde die subkutane Inokulation in den meisten Fällen in der Weise ausgeführt, daß eine lokale Schädigung des Gewebes an der Inokulationsstelle durch leichten Schlag mit einem Stock entweder 24 Stunden vorausgeschickt, oder unmittelbar nach der Impfung erzeugt wurde. Dieser Modus erwies sich allerdings in der Folge nicht als conditio sine qua non, da auch nicht geschlagene Tiere mit derselben Regelmäßigkeit angingen.

Ich lasse einen kurzen Auszug der Protokolle folgen, wobei ich die erste Serie nur ganz kursorisch behandle.



1. Serie. Impfung mit Gewebsbrei (im histologischen Schnitt fanden sich nur wenige junge, in der Hauptsache alte, bis sehr alte Pilzdrusen, welche nur noch spärliche, nach Gram färbbare Elemente enthielten).

Von dem Gewebebrei erhielten am 16./VI. 1915 je 2 Meerschweinchen 0·5 *ccm* subkutan bzw. intraperitoneal eingespritzt.

In der Folge bildeten sich bei beiden subkutan injizierten Tieren kleinste, derbe, mit der Haut verwachsene Knötchen von ca. Erbsengröße, welche innerhalb 4 Wochen vollständig verschwunden waren. Die intraperitoneal behandelten Tiere zeigten äußerlich keine Erscheinungen. Eine Sektion fand leider nicht statt.

Am 20./VI. wurde mit demselben Gewebsbrei 1 Kaninchen gleichzeitig subkutan und intraperitoneal behandelt. Es erhielt je 0·7 *ccm*.

Das Tier wies nach längerer Beobachtungsdauer keine Reaktionserscheinungen auf und wurde nicht seziert. Eine später mit Kulturmaterial ausgeführte Impfung ging positiv an; ich werde das Tier dort noch einmal anführen.

2. Serie. Impfung mit Kulturaufschwemmungen in phys. Kochsalzlösung. Die verwendeten Kulturen hatten ein Alter von 2—8 Wochen und waren stets reich an grampositiven Elementen.

a) Kaninchen.

1. Tier Gew. 3200 Gramm.

26./VII. 1915. 2 *ccm* Maltoseagaraufschwemmung subkutan Rückenhaut. Tier ohne spezifischen Befund eingegangen.

2. Tier 2100 Gramm.

26./VII. 1915. 1·5 *ccm* Maltoseagaraufschwemmung subkutan Rückenhaut.

7./IX. An der Injektionsstelle befindet sich ein großkirschgroßer runder, fluktuierender, auf der Unterlage verschieblicher Tumor unmittelbar unter der unveränderten Haut. Daneben ein kleinerer etwas derber Knoten. Zugehörige Lymphdrüsen nicht vergrößert.

26./X. Der Knoten hat sich nach außen eröffnet; an seiner Stelle findet sich eine dicke, festhaftende Borke, darunter eine tiefe, lochartig ausgestanzte Ulzeration, Tier zeigt keine allgemeine Krankheitssymptome, frißt, ist munter.

27./XI. Injektionsstelle vollständig abgeheilt. Reinokulation von 1 *ccm* Maltosebouillonaufschwemmung in die Muskulatur des linken Oberschenkels.

6./XII. Die Gegend der Inokulationsstelle diffus verdickt, ein umschriebener Tumor kann im Muskel nicht abgetastet werden.

30./XII. Die Schwellung hat noch zugenommen; die gesamte Muskulatur vom Knie bis hinauf zur Leistenbeuge ist walzenförmig angeschwollen und scheint vom Tumorgewebe völlig durchsetzt. An einzelnen Stellen erkennt man deutlich derbere Ausläufe. Die Haut ist völlig normal und auf der Unterlage frei verschieblich. Die Inguinaldrüsen nicht vergrößert.



1./III. 1916. In langsamem Wachstum hat die diffuse Auftreibung der Muskulatur fast Hühnereigröße erreicht. Ihre Konsistenz ist ziemlich weich, an einzelnen Stellen teigig, nirgends lassen sich umschriebene Tumoren abtasten. Die darüber liegende Haut zeigt außer einem fast vollständigen Haarausfall keine weiteren Veränderungen und ist frei über dem Muskel verschieblich. Das Tier äußert keine bestimmten Krankheitssymptome, verhält sich vollkommen normal. Gewicht 2200.

15./IV. Die Schwellung zeigt eine deutliche Verminderung ihres Umfanges, fühlt sich aber immer noch weich, teigig elastisch an und läßt nirgends bestimmtere umgrenzte Partien durchtasten.

3. Tier.

21./VIII. Gew. 2900 Gramm. 0·5 *ccm* Maltosebouillonaufschwemmung subkutan Rückenhaut, 1 *ccm* derselben Suspension intramuskulär (linker Unterschenkel).

2./IX. Die subkutane Injektionsstelle zeigt haselnußgroßen, mit der Haut verwachsenen teigigen Tumor, welcher bei leichtem Druck auf die Decke aus mehreren Öffnungen einen dicken weißen, atheromatösen Brei entleert. Lymphdrüsen nicht vergrößert. Die Unterschenkelmuskulatur zeigt keine Veränderung. Allgemeinbefinden nicht gestört.

7./XI. An der kutanen Injektionsstelle schalige Borke. Die Haut des linken Unterschenkels ist diffus bräunlich zyanotisch verfärbt; in der Tiefe findet sich eine nicht deutlich abgrenzbare weiche Schwellung, welche die ganze Ausdehnung des Unterschenkels einnimmt. Inguinaldrüsen nicht vergrößert.

9./XI. Tier getötet. Sektionsbefund der inneren Organe o. B. An der kutanen Injektionsstelle frisch überhäuteter Defekt. Die Haut des linken Unterschenkels läßt sich leicht abziehen. Unter der Muskelfaszie schimmert ein ca. daumengliedgroßer walziger Tumor gelblich hindurch, welcher beweglich zwischen den einzelnen Muskelschichten eingelagert ist und diese nur an einer einzigen Stelle durchsetzt. Auf Schnitt besteht der Tumor aus einem vielkammerigen System von abszeßartigen Erweichungshöhlen, welche eine talgartige Masse enthalten. Im Brei sind auch mikroskopisch keine Drusen zu erkennen. Die Wandung ist fast überall relativ dünn, fibrös, nur am untern Pole der Geschwulst fleischig dick, graurot und von zahlreichen kleinen Abszessen durchsetzt. Inguinaldrüsen nicht vergrößert.

4. Tier.

21./VIII. 2300 Gramm. 1·0 *ccm* Maltosebouillonaufschwemmung subk. Rückenhaut.

2./IX. An der Injektionsstelle haselnußgroßer, mit der Haut verwachsener und auf seiner Unterlage festsitzender Tumor. Erstere weist an der Adhäsionsstelle zwei kleine Börkchen auf, nach deren Entfernung der typische atheromatöse Brei austritt. Der ganze Inhalt läßt sich wie ein Pfropf auspressen und hinterläßt eine mit grauroten Granulationen gefüllte Höhle. Tier ist immer munter, frißt normal, zeigt keine Abmagerung.



9./IX. In der Nachbarschaft des ersten Tumors haben sich noch mehrere andere von genau gleichem Aussehen gebildet. Ein in toto exzidierter Knoten erweist sich als vielkammeriger Sack, der von dem atheromatösen Brei erfüllt ist. Im Eiter sind mikroskopisch grampositive Pilzelemente nachweisbar, keine Drusen. Impfung auf Maltose und Glyzerinagar.

12./IX. Tier an einem Trauma gestorben.

25./X. Auf sämtlichen Röhrchen ist der Pilz in typischer Weise in Reinkultur angegangen.

5. Tier.

4./X. 2500 Gramm. 1·5 *ccm* Maltoseagarsuspension subkutan Rückenhaut.

14./X. An der Injektionsstelle bemerkt man in der Tiefe zwei erbsgroße, derb weiche nicht fluktuierende Infiltrate, welche nicht sehr scharf umschrieben sind, aber sich doch leicht bei der Palpation im subkutanen Gewebe herumschieben lassen.

26./X. Die Knoten sind jetzt haselnußgroß, weich, teigig, fluktuierend. Haut darüber normal.

4./XI. Man fühlt und sieht jetzt zwei nächtige, etwas höckerige Tumoren, welche die Haut kugelig vorwölben. Der eine ist frei beweglich, der andere auf seiner Unterlage fixiert. Nach Spaltung der Haut wird zur histologischen Untersuchung der ganze Herd entfernt und die Wunde durch Naht geschlossen. Der Tumor stellt sich als knolliges, gegen das umgebende Gewebe ziemlich scharf abgegrenztes Gebilde dar. Die Oberfläche ist blaß, mit zahlreichen kleinen und größeren kugeligen Ausbuchtungen. Bei den größeren scheint der Inhalt mit gelblich weißer Farbe durch. Die über dem Knoten liegende Haut zeigt makroskopisch keine Veränderung. Nach unten ist der größere Knoten fest mit der Rückenmuskulatur verwachsen. Der Prozeß ist auch in diesem Gewebe ziemlich scharf umschrieben. Die Muskelbündel sind dabei teilweise auseinander getrennt und ziehen an verschiedenen Stellen intakt über die Oberfläche des Tumors hinweg. Auf Schnitt bietet sich das Bild eines vielkammerigen Abszeßsystemes dar. Die Abszeßwand ist teilweise dünn, fast membranartig, teilweise sehr mächtig, im Durchschnitt fleischig graurot und enthält meistens noch mehrere miliare Eiterherdchen. Der Inhalt ist eine zähe gelblich weißliche. talgartige, vollkommen homogene Masse, in welcher keine Drusen zu sehen sind. Auch im ausgedrückten Gewebssaft und im frischen Eiter der miliaren Abszesse lassen sich makroskopisch keine Drusen erkennen. Im Ausstrich sieht man mikroskopisch bloß Detritus, einige noch erkennbare Leukozyten und spärliche, nach Gram färbbare Körner und kurze Körnerfäden. Impfung auf Glyzerin und Maltoseagar.

4./XII. Exzisionsstelle verheilt. Auf den Kulturen sind keine Pilze angegangen.

12./XII. Reinokulation. 2·5 *ccm* Maltosebouillonaufschwemmung subk. Rückenhaut.



30./XII. An der Inokulationsstelle nußgroßer Knoten, mit der Rückenmuskulatur deutlich verwachsen.

19./I. 1916. In der Tiefe festhaftender, fingerdicker, wulstiger Strang.

15./II. Strang hat an Größe erheblich abgenommen, ist jetzt nur noch bleistiftdick.

1./III. Der Tumor hat sich fast vollständig resorbiert. Man fühlt noch eine unbedeutende diffuse Infiltration des subkutanen Gewebes. Haut völlig intakt.

6. Tier.

4./X. 2400 Gramm. 2 *ccm* Maltoseagarsuspension subkutan linke Schulter.

26./X. An der Inokulationsstelle 2 kirschgroße Knoten unter der Haut.

6./XI. Tier an Enteritis eingegangen. Organbefund o. B. Knoten von Nußgröße, frei beweglich, Haut darüber unverändert. Auf Schnitt das typische Bild.

7. Tier.

12./XI. 3100 Gramm. $^1/_2$ *ccm* subkutan Maltosebouillonsuspension Rückenhaut. $^1/_2$ *ccm* idem intraglutaeal.

18./XI. An der Injektionsstelle linsengroßes, derbes, unscharf begrenztes Infiltrat in der Subkutis, Injektionsstelle im Muskel o. B.

24./XI. Subkutaner Tumor ist noch etwas größer geworden, teilweise schon erweicht. Exzision. Verimpfung des Eiters auf Maltoseagar.

30./XII. An der Exzisionsstelle hat sich ein neuer, zirka haselnußgroßer Tumor gebildet. Der rechte Glutaeus zeigt keine Veränderung. Auf sämtlichen Kulturen Pilz in Reinkultur angegangen.

7./I. 1916. Tier an akuter Enteritis gestorben. Organbefund o. B. Im Muskel keine Veränderungen nachweisbar. An der subkutanen Injektionsstelle kirschgroßer, erweichter Tumor.

8. Tier.

12./XI. 1800 Gramm. 0·5 *ccm* Maltoseagarsuspension. Rückenhaut 0·3 *ccm* idem intraglutaeal.

18./XI. Auf dem Rücken walzenförmiger, daumengliedgroßer, teilweise teigig weicher Tumor an beiden Polen in derbe Stränge auslaufend, welche unscharf in der Umgebung sich verlieren. Im Muskel nichts Bemerkenswertes. Im subkutanen Gewebe über der intramuskulären Injektionsstelle hat sich ein ca. erbsgroßes derbes Knötchen entwickelt. Tier munter, frißt in normaler Weise.

22./XI. Der walzenförmige Tumor hat sich noch etwas vergrößert. Vollständige Exzision zur histologischen Untersuchung. Wiewohl der Tumor bei Palpation auf der Unterlage nicht fixiert schien, besteht doch eine innige Verbindung mit der Rückenmuskulatur, indem allerorten Muskelbündel den Tumor durchsetzen oder über ihn hinweglaufen. Auf Schnitt sieht man ein rötliches, fleischiges, kompaktes Granulationsgewebe mit zahlreichen, meist noch ziemlich kleinen eitererfüllten Kavernen. Im Eiter keine Drusen sichtbar. Mikroskopisch Leukozyten und disperse Pilzelemente. Verimpfung auf Maltoseagar.

Glutaealmuskulatur o. B. Das Knötchen in der Subkutis ist nach außen durchgebrochen, erweist sich als banaler Staphylokokkenabszeß.

14./XII. In sämtlichen Röhrchen Pilz in Reinkultur angegangen. Exzisionsstelle verheilt.

15./XII. Reinokulation 1·5 *ccm* subkutan Maltoseagarsuspension Rückenhaut.

29./I. An der Reinokulationsstelle länglicher, höckeriger Tumor mit der Haut an einer Stelle verwachsen. Schon auf leisen Druck entleert sich durch Platzen der stark verdünnten Decke ein mächtiger zäher Eiterpfropf. Im Eiter Pilzbefund positiv, keine Drusen.

26./II. Tumor an der Reinokulationsstelle verschwunden. Die Haut zeigt daselbst eine kleine, etwas eingezogene Narbe. Im Muskel keine Veränderungen.

9. Tier.

12./XI. 3150 Gramm. 0·5 *ccm* Maltoseagarsuspension in den linken Gastrocnemius.

30./XII. Befund o. B.

26./II. 1916. Kaninchen an Enteritis gestorben. Im Muskel bei der Sektion keine Veränderungen gefunden.

10. Tier.

12./XI. Gew. 2250 Gramm. 0·5 *ccm* Maltoseagarsuspension intraper.

17./XI. Exitus. Sektion ergibt die Symptome einer akuten Kolitis. In der Peritonealhöhle keine Veränderungen. Vom inokulierten Pilz nichts mehr zu sehen.

11. Tier. (bei der ersten Impfserie erwähnt).

57./XII. 1·5 *ccm* Maltosebouillonsuspension, Rückenhaut.

6./XII. Mächtiger, mit der Muskulatur verwachsener, aus mehreren knolligen Partien bestehender Tumor. Konsistenz teilweise derb, teilweise schon teigig weich. Zugehörige Lymphdrüsen nicht vergrößert. Tumor zur histologischen Untersuchung exzidiert. Er besteht zum größten Teil aus einem dicken fleischig grauroten Granulationsgewebe, welches kleinere und größere eitererfüllte Hohlräume umschließt, Im Eiter mikroskopisch kurze, grampositive, gekörnte Fäden und kokkoide Gebilde sowie einzelne größere Pilzkongremente, aber noch keine typischen Drusen. Allgemeinbefinden des Tieres nicht gestört.

30./XII. Exzisionsstelle in Abheilung begriffen. Es haben sich keine neuen Tumoren gebildet.

Katze (junges, wenige Monate altes Tier).

12./XI. $^1/_2$ *ccm* Maltosebouillonsuspension subkutan (Rückenhaut) und intramuskulär (linker Unterschenkel).

16./XII. An der subkutanen Injektionsstelle stark über das Niveau prominierender nußgroßer, auf der Unterlage beweglicher Tumor. Haut darüber gespannt, verdünnt, fast haarlos. Muskel o. B.

20./XII. Der Tumor ist in der Nacht spontan durchgebrochen. An seiner Stelle findet sich jetzt ein mächtiges schüsselförmiges Ulkus mit graurotem, eitrigem, etwas infiltriertem Grund. Muskel o. B.

30./XII. Ulkus fast völlig abgeheilt. Tier in bestem Wohlbefinden, hat auch während der ganzen Entwicklung des subkutanen Knotens keine Krankheitserscheinungen gezeigt.

Fassen wir das Resultat der Tierimpfungen am Kaninchen zusammen, so ergibt sich für die Inokulation mit Gewebebrei und Kulturmaterial folgendes:

Impfmaterial	Impfmodus	Anzahl der Fälle	Ausfall positiv	Ausfall negativ
Gewebsbrei . . .	subk. u. intrap.	1	—	1
Kulturaufschwemmung	subk.	9	8	1
	intramuskulär	4	1	3
	intraperit.	1	—	1
Reinokulation mit Kulturaufschwemmung	subk.	2	2	—
	intramuskulär	1	1	—

Die mit Gewebebrei ausgeführten Impfungen betrafen nur ein ganz kleines Material: 1 Kaninchen und 4 Meerschweinchen. Das Kaninchen zeigte gar keine Reaktionserscheinungen, während bei 2 Meerschweinchen nach subkutaner Impfung 2 rasch vergängliche Knötchen auftraten, die nicht näher untersucht wurden. Die intraperitoneal geimpften Tiere wurden nicht seziert, zeigten äußerlich keine krankhaften Erscheinungen und blieben gesund. Wenn schon die kleine Zahl der Impfungen und die etwas kursorische Beobachtung der Tiere eine Beurteilung dieser Ergebnisse nicht zuläßt, so drängt sich doch die Vermutung auf, daß der geringe Pilzgehalt des Gewebebreies besonders im Hinblick auf die Armut an entwicklungsfähigen, nach Gram färbbaren Formen die Schuld am negativen Resultat trägt oder wenigstens daran beteiligt ist. Bei den übrigen Impfungen mit Kulturmaterial sind bedeutend größere Mengen lebenskräftiger Elemente inokuliert worden.

Das subkutane Impfverfahren ergab so sichere Resultate, daß von einer andersartigen Einverleibung bis auf wenige Fälle abgesehen wurde. Es lag vor allem in unserer Absicht, den Verlauf einer lokalen Inokulation im klinischen und histologischen Bilde festzuhalten und mit den am Menschen gefundenen Veränderungen in Beziehung zu bringen. Von 5 intramuskulären Impfungen gingen nur zwei an, obgleich andererseits subkutane Herde häufig auf die Muskulatur übergriffen. Offenbar stellt die lockere Subkutis für den frisch eingebrachten Pilz günstigere





Wachstumsbedingungen dar als die kompakte Muskulatur. Letztere wird auch stets in der Weise affiziert, daß die Pilze in den Interstitien sich ausbreiten, dort die Bildung von Granulationsgewebe veranlassen, während die Muskelbündel häufig bloß bei Seite gedrängt und auffallend wenig verändert den Herd umgrenzen.

Der Verlauf der subkutanen Impfung ist in allen Fällen ein außerordentlich typischer. Schon nach Ablauf von 4—6 Tagen bildet sich in der Subkutis ein anfangs noch unscharf umschriebenes Infiltrat. Am 10—14. Tag beginnt unter ständigem Wachstum eine fortschreitende Erweichung der Tumormasse, wodurch der Herd allmählich Kugelgestalt annimmt und sich immer deutlicher gegen das ihn umgebende lockere Gewebe abgrenzt. In diesem Stadium besteht häufig noch keine Beziehung weder zur Haut noch zur darunter liegenden Muskulatur. Das weitere Wachstum geschieht in der Weise, daß sich in dem fleischigen Granulationsgewebe der Tumorwand immer neue Einschmelzungshöhlen bilden, welche nach außen kugelig prominieren, während sie nach innen durch kleinere und größere Durchbruchsöffnungen mit dem zentralen Hohlraum in Verbindung treten. Durch Schwund der Zwischenwände, Apposition neuer miliarer Herde und Wiederholung des Vorganges entsteht schließlich ein mächtiger bis pflaumengroßer und noch größerer Abszeßsack, der sich dann entweder an irgend einer Stelle durch die über ihn gespannte und verdünnte Epidermis nach außen entleert (Fall 2, 3, Katze) oder ohne Durchbruch langsam resorbiert wird (Fall 5, 8). Der Inhalt des Sackes besteht stets aus dem für Kanincheneiter typischen plastischen weißlichen atheromatösen Brei, in welchem makroskopisch keine Drusen sichtbar sind. Mikroskopisch findet man sie nur in histologischen Schnitten meist am Rande kleinerer Eiterherdchen, während die zentrale Eitermasse meist nur völlig abgestorbene Elemente enthält. Aus dem Eiter wurden viermal Kulturen angelegt, dreimal mit positivem Resultat. Die Eiterabnahme geschah zweimal schon 10 Tage nach der Impfung, einmal 20 Tage, einmal 30 Tage. In letzterem Fall (5) gingen keine Pilze

an. Im Gegensatz zu den übrigen Abstrichen war in diesem Falle das Material an beliebiger Stelle der Eitermasse entnommen worden, während in den andern Fällen stets nur die Randpartien der Eiterpfröpfe zum Abstrich gewählt wurden.

Häufig bleibt der Prozeß nicht auf die Subkutis beschränkt, sondern greift langsam auf die angrenzende Muskulatur über. In ihr verliert er zuweilen makroskopisch seine scharfe Abgrenzungstendenz und zeigt einen mehr infiltrierenden Charakter, wobei er in seiner Ausbreitung sich häufig an die Interstitien hält. In einem Präparat fand sich ein mächtiges vielkammeriges Abszeß-System, welches, ohne mit den Muskeln in Verbindung zu treten, sich in ein Interstitium eingelagert hatte und darin ein vollständig unabhängiges Gebilde darstellte.

Histopathologie beim Tier.

Fall 5. *a)* Schnitt durch den oberen Pol des vielkammerigen Tumors; derselbe besteht an dieser Stelle makroskopisch aus einem ziemlich dichten, grauroten, von zahlreichen kleinen Erweichungshöhlen durchsetzten Gewebe, welches innig mit der Muskulatur zusammenhängt.

Mikroskopischer Befund (Färbg. mit Hämalaun-Eosin): Die pathologischen Veränderungen liegen tief im subkutanen Gewebe und erstrecken sich von da vielfach in die angrenzende Muskulatur hinein. Sie bestehen aus einem von dichten bindegeweblichen Faserzügen durchsetzten gefäßreichen Granulationsgewebe, welches allerorten zwischen die Muskulatur eingelagert ist. Im Granulationsgewebe grenzen sich überall kleinere und größere rundliche und ovale Herde ab, welche entweder isoliert daliegen, oder zu größeren Konglomeraten von lappigem bzw. fächerförmigem Bau vereinigt sind. Der Aufbau dieser Knötchen ist im allgemeinen folgender: Am Rande finden sich als Abgrenzung gegen das umliegende Gewebe konzentrisch angeordnete zellreiche, mehr oder weniger dichte Faserzüge, so daß dadurch besonders bei älteren Knötchen eigentliche Bindegewebskapseln entstehen. Das Knötchen selber setzt sich in der Hauptsache zusammen aus dicht nebeneinander liegenden Zellen von epithelioidem Charakter mit breitem, manchmal etwas granuliertem



azidophilem Protoplasma und großen, meist bläschenförmigen blaßgefärbten Kernen. Die Form der Zellen ist oval, rundlich, polyedrisch, zuweilen breit fusiform mit spitz auslaufenden Enden. Die Kerne sind meist in der Einzahl, seltener auch in der Mehrzahl vorhanden; besonders an der Peripherie der Knötchen sieht man zuweilen prächtige Riesenzellen von Langhansschem Typus. Auffallend ist die große Zahl von Mitosen. Die Lagerung der epithelioiden Zellen ist häufig eine so dichte, daß stellenweise an Synzytien erinnernde Bilder an andern Orten karzinom- oder sarkomähnliche Bilder entstehen, da oft jede Einlagerung von Zwischengewebe fehlt. Zwischen den epithelioiden Zellen finden sich dunkel gefärbte Lymphozyten, Plasmazellen und polynukleäre Elemente eingestreut; letztere werden gegen die Mitte zu immer zahlreicher, überwiegen schließlich vollständig und bilden dann richtige Abszesse. Der Anteil des epithelioiden Gewebes am Aufbau der Knötchen ist sehr verschieden. Es kann sich auf eine mehr oder minder breite Randzone beschränken oder auch die ganze Fläche des Knötchens einnehmen. Solche Elemente zeigen dann meistens eine minder scharfe Abgrenzung nach außen. Das Zentrum der meisten Knötchen fällt durch seine außerordentlich dunkle Färbung auf. Es setzt sich lediglich zusammen aus polynukleären Leukozyten, welche teils wohl erhalten, teils in allen Stadien der Auflösung begriffen sind. Die Leukozyten füllen entweder die ganze Mitte aus, oder aber sie sind wohl infolge der Fixation auf eine Seite gedrängt, teilweise auch herausgefallen, so daß dadurch unregelmäßige Hohlräume entstehen. In jungen Granulationsknötchen, wo diese Einschmelzung noch nicht stattgefunden hat, findet sich an ihrer Stelle bloß eine dichtere Durchsetzung des Gewebes mit polynukleären Leukozyten.

Im abszeßartig erweichten Teil der Knötchen finden sich die bekannten drusenartigen Gebilde. Diese stellen meist unregelmäßig längliche oder rundliche, seltener lappige, gebuchtete, stets von einem dichten Leukozytenwall umrandete Körper dar, von blaß bis lebhaft roter Färbung und homogenem Aussehen. Ihr größter Durchmesser schwankt zwischen 50 und 150 μ. Sie liegen stets innerhalb kompakter Massen von Eiterkörperchen meist nicht im Mittelpunkt, sondern exzentrisch der Abszeßwand genähert.

Die eben beschriebenen Granulationsknoten finden sich zuweilen völlig isoliert im gesunden Gewebe drinnen, welches dann meist nur die Zeichen einer leichten Entzündung zeigt. Selbst ganz benachbarte Muskelfasern lassen



meist noch eine deutliche Querstreifung erkennen, nur selten finden sich die Sarkolemkerne in Wucherung begriffen.

Das zwischen den epithelioiden Knoten liegende Granulationsgewebe besteht aus einem lockeren Bindegewebe mit reichlich spindeligen Elementen, in welches in wechselnder Dichte Plasmazellen und Lymphozyten sowie auch einzelne polynukleäre Leukozyten eingelagert sind. Stellenweise finden sich auch kleinere und größere Herde von mächtigen epithelioiden Zellen; zwischen solchen Epithelioidzellhaufen und den oben beschriebenen Knötchen bestehen alle Übergänge. Überall herrscht ein überaus großer Gefäßreichtum. Neben massenhaften Kapillaren mit oft stark gewucherten Endothelien sieht man auch zahlreiche größere Gefäße häufig mit verdickter Wandung. Die Knoten selbst sind vollständig gefäßlos oder enthalten zuweilen noch in den peripheren Partien einzelne zusammengedrückte Kapillaren. Die Tendenz der bindegeweblichen Abkapselung ist überall stark ausgesprochen; während kleine Herde noch ohne scharfe Grenze in das diffuse Granulationsgewebe übergehen, sieht man bei den größeren immer dichter werdende bindegewebliche Faserzüge konzentrisch um das Knötchen sich legen, so daß dasselbe dadurch geradezu plastisch im Bilde hervortritt.

b) Schnitt durch den oberen kavernomartig erweichten Teil des Tumor: In der Tiefe der Subkutis liegt ein mächtiger leukozytärer Erweichungsknoten, welcher aus einem dichten Klumpen teils noch wohl erhaltener, teils zerfallener Leukozyten besteht, welche zahlreiche rundliche und ovale blaßrote, vollkommen homogene Schollen, offenbar degenerierte Pilzkonglomerate einschließen. Die Abszesse sind zum größten Teil durch eine ziemlich lockere, aus zirkulär angeordneten Bindegewebsbündeln bestehende Kapsel abgeschlossen, in deren Maschen zuweilen kleinere und größere Häufchen von Lymphozyten Plasmazellen und Leukozyten liegen. An einzelnen Stellen aber besteht die Wand aus einem äußerst zellreichen Granulationsgewebe, welches eine ähnliche Zusammensetzung zeigt wie dasjenige der oben geschilderten Knötchen: dichte Haufen von epithelioiden Zellen mit bläschenförmigem Kern, innig vermengt mit Lymphozyten, Plasmazellen und Leukozyten sowie einzelnen Langhansschen Riesenzellen. Die bindegewebliche Kapsel sowohl wie das kompakte Granulationsgewebe gehen nach außen über in ein relativ zellarmes, ganz außerordentlich reichlich vaskularisiertes

Granulationsgewebe, in welches kleinere und größere Erweichungsherde eingelagert sind von demselben Bau wie der Hauptherd. In ihrem Innern liegen häufig kleinere und größere Pilzdrusen. Die Elemente dieses Granulationsgewebes, insbesondere in dem gegen die Kutis hinziehenden Teil des Schnittes bestehen aus locker ineinander verflochtenen Bindegewebsfasern von eigentümlich gequollenen homogenen Aussehen und meist stark geschlängeltem Verlauf. In den Maschen dieses Bindegewebes finden sich neben stark tingierten, häufig in kleinen Herdchen vereinigten Lymphozyten große rundliche, plasmazellähnliche Gebilde mit breitem mehr oder weniger intensiv rot gefärbtem Protoplasma und rundem, oft randständigem Kern. Der Kern ist meist intensiv gefärbt und zeigt in der Regel die typische Radspeichenstruktur des Plasmazellkernes. Neben einkernigen Elementen finden sich auch mehrkernige von genau demselben Bau. Vereinzelt stößt man auch auf Riesenzellen teils vom Langhansschen Typus, die einem Zellensynzytium gleichen. Die Kerne der Bindegewebsfasern sind zuweilen gewuchert, stellenweise haben sie epithelioiden Charakter. Die Häufigkeit dieser verschiedenen Arten von Granulationszellen wechselt nach den Stellen des Schnittes sehr. In der Regel wiegen die Plasmazellen vor. An einzelnen Stellen finden sich regelrechte Plasmome. Der große Gefäßreichtum ist bereits erwähnt worden; die Gefäße sind häufig stark erweitert, die Venen strotzend mit Blut gefüllt; zuweilen finden sich kleinere Hämorrhagien.

Die Färbung der elastischen Fasern nach Unna-Pappenheim und Weigert ergibt vollständige Abwesenheit dieser Elemente im ganzen Bereich der Veränderung.

Drusen: Färbungen der Präparate nach Gram-Weigert oder nach Gram allein unter Verzicht auf die Gegenfärbung haben folgendes ergeben: In keinem der zahlreichen durchmusterten Präparate fanden sich junge kräftig gefärbte Elemente in größerer Zahl; die Drusen boten bis auf wenige Ausnahmen dasselbe Bild: eine mehr oder weniger feinkörnige rote Masse von meist länglicher Form, in welcher zuweilen spärliche kleine und kleinste, nach Gram färbbare Körnchen zuweilen noch in deutlicher fädiger Verbindung eingelagert waren. Viele Drusen, ja die Mehrzahl sahen vollkommen homogen aus und nahmen auch die Gegenfarbung nur sehr schwach an. Am Rand der Drusen lag stets ein dichter Leukozytenwall. Ganz vereinzelte Exemplare, meist am Rande kleiner Abszesse gelegen, enthielten noch vereinzelte größere Körner und deutliche gekörnte

Fäden, wie sie in den menschlichen Präparaten zur Beobachtung gelangt sind.

Im Gegensatz zu diesen konnte ich dagegen zwar nicht häufig, aber doch wiederholt eine eigentümliche Form von Keulenbildung beobachten. Die Beschreibung hat ein besonderes Interesse, so daß ich über sie eingehend berichten will.

Grampräparat ohne Gegenfärbung: Im Innern eines zentral erweichten Knotens liegt ein länglich ovales, von einem lockeren Leukozytenwall konturiertes Gebilde von blaßgelblicher Farbe. Sein Inhalt ist vollkommen gleichmäßig und enthält bloß wenige, ungefähr ein Dutzend kleine blasse Körner, von denen einzelne noch deutlich einen Zusammenhang zu Fäden erkennen lassen. Am Rande differenzieren sich aus der homogenen Masse eigentümliche kürzere und längere, meist spindelig oder keulenförmig aufgetriebene, zentralwärts zuweilen in einen Faden auslaufende Elemente, welche bald locker und unregelmäßig gelagert sind, bald dichter palisadenartig nebeneinander liegen. Die Ausbildung dieser radiären Randfasern ist ganz unregelmäßig, an einzelnen Stellen deutlich, an andern vollkommen fehlend. Die Fasern sind von ganz ungleicher Größe und Länge; die kleineren sind zart von der Dicke und Länge eines Tuberkelbazillus, die größeren erreichen eine Länge von 10 μ und die Breite von 1·5—3 μ und reichen dann weit über die angrenzenden Leukozyten hinaus. Die Form ist teilweise kurzzylindrisch, meist aber spindelig oder ausgesprochen birnenförmig und macht einen etwas starren Eindruck. Der Inhalt ist vollkommen homogen, die Farbe mehr oder weniger intensiv violettblau, und zwar ist die Tinktion stets am peripheren Ende am stärksten, während sie in zentripetaler Richtung abnimmt, bis sie schließlich gänzlich verschwindet; an dieser Stelle wird auch die Umgrenzung des Fadens unscharf, so daß ein völlig unmerklicher Übergang in die farblose Grundmasse der Druse stattfindet und der Ursprung der Fäden verborgen bleibt. Man hat den Eindruck, daß aus der Druse an ihrem Ursprung leere Schläuche hervortreten, deren Inhalt sich in akropetaler Richtung zunehmend verdichtet. Zuweilen liegen in der Nähe des Keulenursprungs einige blasse Körner oder Körnerfäden. Die Konturen der Keulen sind in der Regel vollkommen scharf, nur einzelne Elemente zeigen an ihrem Ende eine ganz undeutlich verschwommene Abgrenzung, wobei auch die intensive Färbung blasser wird. In diesem Falle handelt es sich stets um



sekundär zertrümmerte Gebilde, denn die fehlenden Enden finden sich dann gewöhnlich in nächster Nähe gut gefärbt zwischen den Leukozyten liegend. An einzelnen Drusen sind oft nur ganz wenige Keulen zu erkennen. Charakteristisch ist stets die fast gänzliche Abwesenheit von gefärbten Elementen im Innern der Druse; es liegen also zweifellos im Absterben begriffene resp. zum größten Teil schon abgestorbene Gebilde vor.

Die Leukozyten, welche der Druse anlagern, zeigen keine besonderen Beziehungen zu den Keulen. Ihre Kerne sind trotz 2 Minuten langer Differenzierung in Alk. abs. meist gut gefärbt, ihre protoplasmatischen Leiber sind entfärbt aber deutlich erkennbar. In einer nach Gram gefärbten Druse, welche nur eine sehr spärliche Entwicklung von Kolben zeigte, hatte sich ein einziger Faden zu ganz außerordentlicher Größe und Länge entwickelt und lag mit seinem birnenförmig angeschwollenen Ende vollkommen frei mitten zwischen den Leukozyten drinnen. In zentripetaler Richtung zeigte auch er ein langsames Abblassen der Färbung und löste sich dabei kurz vor Eintritt in die Druse in eine Reihe blaßblauer Körner auf. An dieser Stelle war die Ähnlichkeit mit den in andern Drusen beobachteten noch lebenskräftigen gekörnten Fadenelementen augenscheinlich.

Diese Beobachtung macht es zur Gewißheit, daß hier tatsächlich Pilzelemente ganz besonderer Art vorliegen und nicht irgend eine durch die Wechselwirkung zwischen Gewebsbestandteilen und abgestorbener Drusensubstanz entstandene Bildung, eine Vermutung, die in der Beobachtung eine Stütze hätte finden können, daß die Leukozyten zuweilen deutlich eine Streckung ihrer Kerne in radiärer Richtung aufweisen, ohne allerdings je Übergänge zu diesen scharf konturierten, keulenförmigen Gebilden zu zeigen.

Ein mit Hämalaun-Eosin gefärbtes Präparat zeigte den Keulenkranz in einer ungewöhnlich regelmäßigen Ausbildung und erinnerte darin sehr an die Kolben der typischen Aktinomyzesdruse. Die Druse war im Innern homogen feinkörnig von blaß rosaroter Farbe, nach außen abgeschlossen von einer zarten, radiär gestreiften Zone, welche die Eosinfärbung prächtig angenommen hatte. Diese Randzone bestand aus

dicht nebeneinander gelagerten spindeligen und keulenförmigen Elementen von verschiedener Größe und vollkommen homogenem Aussehen. Um und zwischen den Keulen lagen wohl erhaltene Leukozyten; an einem Pole der Druse traten epithelioide Elemente bis unmittelbar an die Druse heran. Hier war der Strahlenkranz nicht mehr deutlich zu erkennen, während er auf dem ganzen Umfang der Druse nirgends fehlte.

Die fädigen kolbenförmigen grampositiven Gebilde lassen sich, wie ich schon gesagt habe, nicht anders als Pilzelemente auffassen, als eine modifizierte Wuchsform, welche nur unter ganz ungünstigen Wachstumsbedingungen auftritt. Für ihre tatsächliche Vitalität scheint mir nicht nur der Umstand zu sprechen, daß sie die Gramfärbung so intensiv annehmen, eine Eigenschaft, welche in Kulturen nur lebenskräftige Pilzelemente besitzen, sondern auch die Tatsache, daß ein aktives Wachstum über die Grenzen der Druse hinaus muß stattgefunden haben, da die längsten Fäden bis 10 μ weit den Rand der Druse überragen. Die Annahme, daß es sich um Reste von Pilzsubstanz oder daraus hervorgegangene Umwandlungsprodukte handelt, welche bei sukzessivem Abbau der Druse durch die Leukozyten einfach stehen geblieben sind, erscheint mir viel weniger wahrscheinlich. Auffällig wäre in diesem Fall die große Seltenheit der Gebilde, da in allen Schnitten massenhaft untergehende Drusen beobachtet werden können. Die Keulenbildung scheint vielmehr ein letzter Anpassungsversuch des Pilzes darzustellen an Verhältnisse, bei welchen ein normales Wachstum nicht mehr möglich ist und nur unter ganz besonderen Umständen, die sich aus den Bildern nicht herauslesen lassen, zustande kommen.

Auf den Kulturen habe ich keulenförmige Anschwellungen von ähnlicher Ausbildung nicht beobachten können; Andeutungen davon zeigten ältere Kulturen in Hühnereiern. Die Fäden besaßen darin bald an irgend einer Stelle in ihrem Verlaufe, bald an den Enden fusiforme Auftreibungen



bis zu 1 μ Dicke. Der Inhalt solcher Spindeln war meist stark gefärbt und kompakt, zuweilen aber auch wie im übrigen Teil des Fadens fragmentiert.

Ein unmittelbarer Vergleich meiner Keulen mit den Kolben der Aktinomyzesdrusen scheint mir nicht zulässig. Diese gramnegativen, rot sich färbenden Gebilde, in deren Innerem noch nach Gram tingierbare Fadenteile nachgewiesen werden können (Bostroem, Wolff-Israel, Dresel u. a.), scheinen einem andern Vorgang ihre Entstehung zu verdanken. Bostroem faßt dieselben als Degenerationsform durch Vergallertung der Pilzscheide auf, während sie Nakayama und mit ihm Schiota, Dresel u. a. als Ausscheidungsprodukt des Pilzplasmas erklären. Es handelt sich somit um einen Reaktionsprozeß gegenüber Hindernissen, die dem Wachstum des Pilzes entgegengestellt werden (Gasperini), wodurch es zur Bildung einer noch ungenügend charakterisierten Hülle um den an sich unveränderten Pilzfaden kommt. Bostroem konnte beobachten, wie die in Wasser gebrachten Drusen zuweilen ihre Kolben teilweise verloren; an ihrer Stelle fanden sich dann regelmäßig die unveränderten Fäden. Auch Weigert, Langhans u. a. hatten schon vor ihm darauf hingewiesen (Bostroem). Über die Färbbarkeit berichtet Bostroem, daß alle Übergänge zwischen grampositivem und gramnegativem Verhalten bestehen sollen; dabei handelt es sich aber stets um eine mehr oder weniger starke Beeinträchtigung der Färbung, niemals um eine besonders starke Ausprägung derselben.

Während wir es somit bei den Aktinomyzeskolben mit einem Additionsprodukt bei an sich mehr oder weniger unveränderte Pilzfäden zu tun haben, muß ich meine Bilder als eine besondere oder doch modifizierte Wuchsform des Pilzes ohne weitere Zutaten auffassen, ähnlich wie sie wohl unter bestimmten Ernährungsbedingungen auch auf gewissen Nährböden sich angedeutet findet. Das homogene Aussehen und die intensive Färbung berechtigen zu dieser Anschauung. Die



Fähigkeit, stark färbbare keulige Anschwellungen zu bilden, scheint eine Eigenschaft vieler Trichomyzeten zu sein und wurde von mehreren Autoren meistens in den Kulturen beobachtet. Einzelne Arten, wie der Akt. Wolff-Israel neigen besonders stark dazu. Ob sie mit meinen Kolben identisch sind, wage ich nicht zu entscheiden. Bostroem hebt nun hervor, daß „man bei der mikroskopischen Untersuchung der Drusen, sofern man die kolbigen roten Anschwellungen zunächst außer Betracht läßt, an einem gelungenen Schnitt an der Peripherie eines Aktinomyzeskornes erkennt, daß fast alle frei endigenden Pilzfäden mit einer mehr oder weniger deutlichen Anschwellung endigen. Alle diese peripheren Endigungen färben sich nun ganz besonders schön mit der Gramschen Methode" Die Gestalt der Anschwellungen beschreibt Bostroem als rundlich kugelig knopfförmig, birnförmig bis exquisit keulenförmig. Bostroem betrachtet diese Anschwellung als die ersten Stadien der großen Keulen. Seine Beweisführung, welche sich auch auf Beobachtungen an Kulturen stützt, kann mich nicht überzeugen. Bostroem glaubt, daß auch die grampositiven Anschwellungen durch eine Vergallertung der Pilzmembran zu stande kommen, die anfänglich gut tingible Hüllensubstanz soll mit dem Alter fester und resistenter werden und die Fähigkeit, sich mit Gentianaviolett zu färben, verlieren. Da nun in den älteren Kulturen Auftreibungen, wie sie Bostroem beschreibt, zu den regelmäßigen Erscheinungen gehören, so sollte man postulieren, daß auch dort schließlich gramnegative Formen entstünden. Bostroem hat sein Material daraufhin untersucht und berichtet tatsächlich über Kolbenbildung, die er in den untersten Lagen einer alten Blutserumkultur beobachten konnte und die den großen glänzenden Keulen in den Drusen vollkommen entsprachen. Doch gelang es Bostroem nie, dieselben färberisch darzustellen, so daß die Vermutung sich aufdrängt, daß Bostroem sich in seiner Beobachtung getäuscht hat. Gegen die Auffassung Bostroems spricht auch der Umstand, daß grampositive Kolben bei der Aktinomykose eine Seltenheit sind, während



man doch nach Bostroem annehmen müßte, daß sie als Übergangsstadien konstant in den Präparaten sich vorfinden sollten.

Fadenschwellungen und typische Keulenbildungen lassen sich vorläufig nicht identifizieren und stellen wahrscheinlich Vorgänge verschiedener Genese und verschiedener Bedeutung dar. Ich betone das darum, weil man Erscheinungen, deren Beobachtung an sich schon schwierig und von individuellen Momenten nicht ganz unabhängig ist, nicht scharf genug auseinander halten kann und sich hüten muß vor allzuraschen Vergleichen. Die bei andern Mikroorganismen (Tuberkelbazillen, Aspergillus, Sporotrichium, Staphylokokken) beobachteten Keulenbildungen, dürften teilweise der einen, teilweise der andern Keulenform entsprechen. Beim Tuberkelbazillus zum Beispiel wurden bei experimenteller Tierinokulation Keulenbildungen gesehen, welche sich stets gut nach Gram färben ließen, also mit den richtigen Kolben der Aktinomyzose nicht ohne weiteres übereinstimmen.

Aus dem Befund der Drusen ergibt sich für die Beurteilung des Gesamtbildes die Tatsache, daß bereits der Höhepunkt der Krankheit überschritten ist. Nirgends mehr finden sich größere Verbände lebenskräftiger Pilzelemente; wo solche in den Drusen noch vorhanden sind, ist ihre Menge eine äußerst spärliche, so daß der baldige Untergang der Druse schon daraus ersichtlich ist. Die am stärksten degenerierten Drusen finden sich zweifellos im Zentrum der großen Abszeßhöhlen. An ihnen ist auch das körnige Gefüge gänzlich verloren gegangen, so daß sie nur noch als völlig farblose oder ganz blaß gefärbte transparente Schollen imponieren. In den kleineren Granulationsherden, sowie auch Rande der großen Erweichungshöhlen ist die Degeneration noch nicht so weit fortgeschritten, so daß die Drusen noch ihre ursprüngliche Form zeigen und zum Teil vereinzelte noch fädige Elemente, zuweilen auch nur feinste staubkorngroße blaue Körner enthalten. Zum größten Teil aber blaue Elemente überhaupt vollkommen entbehren.



Fall 8. **Walzenförmiger Granulationstumor in der Subkutis gelegen und auf die Muskulatur übergreifend. Schnitt in der Längsachse. Makroskopisches Bild: kompaktes Granulationsgewebe mit mehreren spaltenförmigen Erweichungshöhlen.** Mikroskopischer Befund (Färbung mit Hämalaun-Eosin).

Die ganze Fläche des Schnittes ist eingenommen von einem diffusen, außerordentlich zellreichen Granulationsgewebe, in dessen Innerem mehrere mächtige, in der Längsachse parallelgelagerte abszeßartige Erweichungshöhlen liegen. Das Granulationsgewebe ist gekennzeichnet durch seinen ganz außerordentlichen Reichtum an Kapillaren und kleineren und größeren, oft stark erweiterten Venen. Seine Elemente bestehen aus Lymphozyten und Plasmazellen, wuchernden Fibroplasten, epithelioiden Zellen und spärlich eingestreuten Leukozyten. Sowohl Plasmazellen wie Lymphozyten bilden häufig dichte Zellzüge, welche fast den Charakter von Lymphozytomen oder Plasmomen haben. Die Fibroblasten sind bald lang spindelig, bald kürzer sternförmig oder rundlich, polyedrisch mit mächtigem Protoplasmaleib und großem bläschenförmigen Kern. Häufig sieht man aber auch unzweifelhafte Übergänge zu plasmazellartigen Formen, welche sich in allen Stadien auf das Genaueste verfolgen lassen. Die Tinktion des Protoplasmas wird dabei dunkler, der Kern kleiner, seine Lagerung exzentrisch, daneben sieht man normal gefärbte Plasmazellen mit typisch gebautem Kern aber mit spindeligem oder unregelmäßig gestaltetem Zelleib. Die Fibroblasten enthalten in ihrem Innern zuweilen kleinere und größere Vakuolen, daneben ganze Leukozyten und Trümmer von solchen. An einzelnen Stellen im Präparat finden sich mächtige Durchblutungsherde, welche wohl auf die Ruptur einer der zahlreichen strotzend gefüllten und stark erweiterten Venen oder Kapillaren zurückzuführen sind. Das Gewebe ist hier wie im menschlichen Präparat diffus mit Erythrozyten durchsetzt. In Plasmazellen und Fibroblasten tritt dann Blutfarbstoff bald in Form diffuser Durchtränkung, bald in kleinen körnigen Schollen auf. Im Bereiche dieser Durchblutungsherde zeigen die Fibroblasten neben andern die Kerne betreffenden Degenerationserscheinungen zuweilen eine stark hydropische Aufquellung ihres Inhaltes, welcher fast farblos erscheint und nur noch ein feines Maschenwerk protoplasmatischer Fäden darstellt. In den Plasmazellen finden sich ziemlich selten typische Russelsche Körperchen. Verfolgt man das Granulationsgewebe in der Richtung auf die Einschmelzungsherde, so

sieht man, wie die Maschen allmählich dichter werden und eine parallele Lagerung annehmen; der Zellreichtum wird geringer, es überwiegen schlanke spindelige Elemente und Leukozyten. Der Übergang in die Abszeßmasse ist meist ein abrupter. Der Inhalt der Abszesse besteht ausschließlich aus meist gut erhaltenen Leukozyten, nur in den größten Höhlen finden sich kleinere und größere nekrotische Partien. Bei Hämalaun-Eosinfärbung sind in den kleinen Abszessen keine Pilzelemente zu finden, in den größeren sieht man oft massenhaft schollige, homogene, blaßviolettrote Gebilde, welche in kompakte Massen von Leukozyten eingelagert sind.

Bei Gramfärbung erkennt man besonders bei einer schonenden Entfärbung in Anilinöl zahlreiche Pilzelemente teilweise frei oder in lockeren Scharen zwischen den Leukozyten liegen, meistens zu kleineren und größeren Häufchen vereinigt. Die Darstellung ist nicht leicht und gelingt am besten dadurch, daß man auf die Gegenfärbung ganz verzichtet und nur kurz differenziert. Man sieht ausschließlich äußerst zarte, kürzere, gewundene, spärlich ramifizierte Fäden und Fragmente von solchen, welche fast ohne Ausnahme schon einen fertigen Zerfall ihres Inhaltes in bald regelmäßige, bald unregelmäßige Körnerreihen zeigen. Die oben erwähnten scholligen Gebilde bestehen teilweise aus dichten Haufen gut gefärbter körniger Elemente, teilweise aber sind sie auch vollkommen blaßgelblich homogen und stellen dann abgestorbenes Material vor. Typische Drusen habe ich in diesen Präparaten nicht finden können; die größeren Haufen dürfen als solche wohl nicht angesprochen werden und erwecken durch ihre unscharfe Begrenzung und ihr lockeres Gefüge mehr den Eindruck akzidenteller, bei der Impfung zu stande gekommener Agglomerationen. Im Inneren des Granulationsgewebes selbst konnte ich keine Pilzelemente finden.

Vergleicht man die histologischen Bilder dieses Falles mit dem vorhergehenden, so findet man einen Unterschied nur darin, daß hier ein früherer Zustand vorliegt. Die zum größten Teil noch diffus zerstreuten Pilze haben bereits eine mächtige Leukozytenansammlung um sich bedingt, während in der Umgebung ein massives Granulationsgewebe von spezifischem Charakter in der Entwicklung begriffen ist. Ein Teil der Pilze ist schon untergegangen, andere sind zu kürzeren Fäden herangewachsen und bilden teilweise kleinere, koloniale Verbände, ohne schon typische

Drusen darzustellen. Bereits macht sich am Rand der Abszesse eine Tendenz zur Abkapselung bemerkbar durch Auftreten bindegeweblicher Faserzüge, welche sich gleichsam zwischen Granulationsgewebe und Abszeßinhalt einschieben.

Die durch den Pilz gesetzten Veränderungen lassen nach den beschriebenen Bildern folgenden Verlauf des Krankheitsprozesses annehmen: Nach der Inokulation beginnen die eingeführten Pilzelemente sich zu vermehren und teilweise zu kleineren und größeren Konglomeraten heranzuwachsen, welche schließlich Drusencharakter annehmen. Wohl infolge der großen Sensibilität des tierischen Organismus auf die Pilztoxine treten schon in den ersten Tagen heftige Reaktionserscheinungen auf in Form lokaler Entzündung und Bildung eines durch seinen Reichtum an Epithelioiden und Plasmazellen ausgezeichneten, stark vaskularisierten Granulationsgewebes. Durch die starke leukotaktische Wirkung der Pilze, welche für die Trichomyzeten im allgemeinen außerordentlich charakteristisch ist, kommt es zu mehr oder minder mächtigen Ansammlungen von polynukleären Leukozyten und dadurch zur Bildung echter Abszesse. Durch Konfluieren solcher Abszesse entstehen sukzessive mächtige Eiterhöhlen. Die Entwicklung der Pilze hält nur eine Zeitlang an, kommt dann zum Stillstand und macht einer rasch fortschreitenden Degeneration Platz. Schon nach Ablauf einiger Wochen sind nur noch ältere, zum größten Teil abgestorbene Elemente zu finden. Mit der Abheilung geht auch eine starke bindegewebliche Neubildung Hand in Hand, so daß allerorten sowohl um die großen Höhlen wie um die kleinen und kleinsten Knötchen lockere, zuweilen recht mächtige fibröse Hüllen entstehen.

Die Frage, wie weit der Pilz aktiv an der Ausbreitung des Prozesses beteiligt ist, läßt sich nicht leicht beantworten. Da bei der Inokulation eine nicht unbedeutende Menge (1·5 *ccm*) Pilzmaterial einverleibt wurde, muß schon dadurch auf dem Wege der Gewebsspalten und traumatisch eröffneten Lymphbahnen eine relativ ausgedehnte Vertei-

lung des Virus angenommen werden. Immerhin ist es nicht wahrscheinlich, daß dabei die Muskulatur a priori infiziert worden sei, da sie durch ihre Faszie einigermaßen geschützt ist und streng subkutan, nicht intramuskulär injizirt worden war. Man darf darum wohl annehmen, daß in der Wachstumsperiode der Pilze eine gewisse Propagation stattgefunden hat, sei es, daß die Pilze ohne Rücksicht auf die Gewebe Eiterstraßen bildeten, sei es, daß sie in Lymphgefäßen verschleppt wurden. Die histologischen Bilder scheinen eher für letzteres zu sprechen, da an der Peripherie des Tumors zahlreiche mehr oder weniger isolierte Herdchen lagen, welche nur teilweise und erst in der Folge miteinander konfluierten. Ich muß nun allerdings zugeben, daß sich das Bild auch dadurch erklären läßt, daß man die Verteilung der Pilze innerhalb der definitiven Grenzen des Tumors a priori annimmt und die verschiedene Beschaffenheit des Tumors darauf zurückführt, daß im Zentrum, d. h. am Ort der Injektion, wo die Zahl der Pilze am größten ist, die leukozytäre Einschmelzung den höchsten Grad erreichen muß und auch klinisch hier zuerst manifest wird, während in den peripheren Teilen, wo nur wenig Pilzelemente hingelangt sind, die Abszedierung auf einzelne Herde lokalisiert bleibt und das Granulationsgewebe überwiegt. Dafür würde auch die Tatsache sprechen, daß der Tumor die innerhalb relativ kurzer Zeit eingenommenen Grenzen beibehält und in der Folge nicht weiter überschreitet. Berücksichtigt man andererseits die kurze Lebensdauer des Pilzmaterials, so läßt sich diese letztere Tatsache natürlich auch damit erklären.

Daß ein, wenn auch kurz dauerndes Wachstum der Pilze stattgefunden hat, muß ich als unbedingt feststehend betrachten, denn sonst wäre es nicht zur Ausbildung teilweise sehr typischer drusiger Konglomerate gekommen, welche auch der Form nach den in menschlichen Krankheitsherden beobachteten gleichen. Das zur Inokulation verwendete Material war gerade im Hinblick auf solche Schwierigkeiten bei der Deutung im sterilen Mörser zu einem vollkommen gleich-

mäßigen Brei verrieben worden, so daß die mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommene Masse stets eine homogene Suspension ergab, in welcher größere zusammenhängende Pilzverbände nicht enthalten waren. Ich betone das, weil die beim Kaninchen beobachteten Granulationsgeschwülste von manchen Autoren als bloße Reaktionsprodukte auf das an sich nur toxisch wirkende, aber nicht entwicklungsfähige Pilzmaterial betrachtet werden.

Ein Blick auf das pathogene Verhalten des Pilzes beim Tier und beim Menschen zeigt, daß eine große Reihe von Analogien bestehen: Es kommt hier wie dort zu einer außerordentlich typischen Reaktion der Gewebe, welche charakterisiert ist durch die Bildung eines an epitheloiden und Plasmazellen außerordentlich reichen, stark vaskularisierten Granulationsgewebes und einer raschen und profusen Ansammlung von Leukozyten um die Pilze herum, wodurch echte Abszesse entstehen, ein Vorgang, welcher noch begünstigt wird durch eine große Tendenz zu profusen Durchblutungen. Diese Eigenschaft ist allerdings beim Menschen in bedeutend höherem Grade ausgesprochen wie beim Tier. Der Unterschied im Verhalten dokumentiert sich hauptsächlich darin, daß beim Menschen der Prozeß in chronischer Weise weiterschreitet und langsam an Flächenausdehnung zunimmt. Beim Tier dagegen kommt es schon nach relativ kurzer Zeit zu einem Untergang der Pilze. Nach wenigen Wochen finden sich nur noch ganz spärliche lebensfähige Elemente vor. Dieser Umstand bedingt auch den Unterschied in den klinischen Bildern. Beim Tier wird eine weitere räumliche Ausbreitung des Prozesses, falls eine solche überhaupt stattfindet, durch den Wachstumsstillstand der Parasiten bald ein Ende bereitet. Die Folge davon ist die Entstehung zirkumskripter Tumoren, welche besonders, nachdem der Höhepunkt der Affektion überschritten ist, sich scharf gegen das gesunde Gewebe abgrenzen und in diesem frei verschieblich wie Fremdkörper enthalten sind. Ein Durchbruch durch die



Haut kommt selten vor und nur dann, wenn der Vorgang sich in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft abspielt. Beim Menschen dagegen schreitet die Krankheit langsam fort, es werden immer neue Gebiete ergriffen und Durchbrüche durch die Haut sind häufig. Durch den dauernden Bestand der Affektion werden die Gewebe in weitem Umfang in einen chronischen Entzündungszustand versetzt, der sich in dem Auftreten weitreichender Ödeme kund gibt, so daß dadurch die Grenzen des Krankheitsherdes vollständig verwischt werden. Nach dem Gesagten geht hervor, daß die Pathogenität des Pilzes für das Tier eine viel geringere ist als für den Menschen.

Die Angaben, welche die Autoren über Tierinokulationen mit Streptothrixarten machen, gehen teilweise weit auseinander, woran, abgesehen von der Natur der Pilze, nicht nur der verschiedene Inokulationsmodus, sondern auch die individuell sehr verschiedene Beurteilung der Resultate schuld sind. Ich ziehe zum Vergleich nur die wichtigsten Literaturangaben heran. In Bezug auf die Sichtung des Materials verweise ich auf die Arbeiten von Schiota, Chiarolanza, Wright, Schlegel u. a.

Die mit dem Wolff-Israelschen Pilz ausgeführten Impfungen fielen in der Regel positiv aus (Wolff-Israel, Wright, Affanassiew, Schiota, Silberschmidt, letzterer Autor konnte allerdings an seinen Stämmen nur eine geringe inkonstante Pathogenität feststellen), während die Bostroemsche Pilzgruppe sich nach den Angaben der Autoren verschieden verhält. Bostroem selber experimentierte an Kälbern, Schweinen, Kaninchen und Meerschweinchen und erhielt nach seiner Aussage ein übereinstimmend negatives Resultat (auch Schiota, Dresel). Italienische Autoren (Gasperini, Doria, Tarozzi, Sanfelice u. a.) dagegen konnten mit einem ähnlichen Pilz der Streptothrix alba entzündliche Prozesse mit Pilzdrusen erzeugen. Bostroem inokulierte sein Material, meist intakte Drusen, intraperitoneal, intramuskulär und supraperiostal. Er sah wohl kleinere und größere bis faustgroße Tumoren sich bilden, allein der Prozeß blieb stati-

onär und in den Schnitten ließen sich nach 32, 41, 100 Tagen die Pilze zwar noch nachweisen, allein sie hatten ihre färberischen Eigenschaften verloren. Die Gewebsveränderungen bestanden in der Ausbildung derber fibröser Hüllen um die Drusen und eines riesenzellhaltigen Granulationsgewebes, ähnlich demjenigen, welches sich als Fremdkörpertuberkel charakterisiert. Bostroem schließt daraus eine Vermehrung des Pilzes aus und hält das Bild für einen banalen Abkapslungsprozeß. Die Entwicklung bis faustgroßer Tumoren läßt es allerdings doch wahrscheinlich erscheinen, daß eine, wenn auch nur kurze Wachstumsperiode stattgefunden habe. Würden alle ausgeführten Tierversuche im Bostroemschen Sinne beurteilt, so müßte wohl manches Resultat eine andere Deutung erfahren. Auch die Impfung mit dem Wolff-Israelschen Pilze führt stets nur zur zirkumskripten Knötchenbildung, nur einmal berichtet Max Wolff über eine fortschreitende Ausbreitung einer Bauchfellaktinomykose auf die Leber, in deren Gewebe sich ein pflaumengroßer aktinomykotischer Tumor gefunden hatte. Das Tier war spontan nach $1^1/_2$ Jahren gestorben. In den Knötchen fanden Wolff-Israel und auch Schiota im Gegensatz zu Bostroem auch nach vielen Monaten (bis 340 Tagen) stets noch intakte Drusen mit prächtig gefärbten Pilzelementen. Rückimpfungen waren fast in allen Fällen erfolgreich. Die Veränderungen bestehen nach Wolff-Israel aus intraperitonealen Tumoren von Hirsekorn- bis Pflaumengröße, „welche auf Schnitt eine bindegewebliche Hülle und einen talgartigen Inhalt erkennen ließen. Bei größeren Geschwülsten war die Hülle derber und sandte vielfach anastomosierende Septa in das Innere zwischen die weichen talgartigen Massen. Drückte man den Inhalt aus der bindegeweblichen Hülle kleinster Knötchen aus, so zerklüftete derselbe in eine Anzahl von Drusen. Die Drusen lagen eingebettet in ein Lager von zum Teil verfetteten Rundzellen, an welche sich peripherisch eine Zone von Granulationsgewebe anschloß. In manchen Fällen bestand die die Aktinomyzesdruse einbettende Masse fast nur aus Eiterkörperchen, in

anderen aus einem eitrig infiltrierten Granulationsgewebe, welches peripherisch in eine spindelzellreiche Bindesubstanz überging."

Die von Wolff-Israel geschilderten Veränderungen haben eine gewisse Ähnlichkeit mit den Verhältnissen bei Fall 6. Sie unterscheiden sich dadurch, daß der Pilz eine Lebensfähigkeit, vielleicht vermöge der Keulenbildung, auch nach längerer Zeit zu besitzen scheint, während in meinem Material ein viel rascheres Zugrundegehen stattfindet. Das Resultat in beiden Fällen ist aber dasselbe, d. h. die Entwicklung zirkumskripter, nicht weiter fortschreitender Herde. Wolff-Israel deutet zur Unterstützung seiner Auffassung, daß der Verlauf der Impfung der typischen Aktinomykose entspreche, auf den häufigen Befund gut entwickelter Drusen mit prächtigen Kolben hin. Schiota, der ebenfalls über ein großes Material verfügt, ist darin mit Wolff-Israel nicht einig. Er konnte nur dann typische Drusenbildung beobachten, wenn er große Pilzverbände inokulierte, mußte sie dagegen vermissen, wenn er fein verriebenes Material verwendete. Diese Tatsache sucht Schiota an Wolff-Israels eigenem Material nachzuweisen. Schiota nimmt zwar an, daß der auf den Kaninchenleib verimpfte Pilz anfangs etwas anzuwachsen scheine, aber nicht in solchem Maße, daß er typische Drusen bilde. In meinen Präparaten habe ich in 3 Wochen alten Herden nicht nur in den großen Erweichungshöhlen, sondern auch im Innern kleinerer Granulationsherde drusenartige Pilzverbände von ähnlichem Aussehen beobachtet, wie in den menschlichen Geweben, während in früheren Stadien nur freie Pilze und in den größten Abszeßhöhlen formlose lockere Pilzhaufen zu finden waren. Zur Impfung verwendete ich ausschließlich fein verriebenes Material.

Die Tierpathogenität anderer menschenpathogener Streptothrixarten ist eine sehr verschiedene. Vincents mit seiner Streptothrix madurae an zahlreichen Tieren ausgeführten Versuche blieben erfolglos, desgleichen diejenigen von Nocard, Koch und Stutzer. Letztere konnten nur bei Fröschen drusenhaltige



Granulationstumoren erzeugen. Über positiven Erfolg mit einem dem Madurapilz morphologisch und kulturell nahe verwandten Erreger berichtet dagegen Tusini. Ein subkutan geimpftes Tier starb nach 8 Tagen infolge ausgedehnter subkutaner und intramuskulärer Abszesse.

Nach Lehmann und Neumann ist die Str. farcinica konstant pathogen für Meerschweinchen, Kaninchen und eine große Reihe anderer Tiere. Bei den Meerschweinchen tötet intraperitoneale wie intravenöse Einspritzung in 9—10 Tagen unter dem Bilde der Miliartuberkulose, doch enthalten die Knötchen Knäuel von Pilzfäden. Subkutane Infektion erzeugt eine sehr langsame Erkrankung bei allen empfänglichen Tieren, die dem Bild der primären Krankheit entspricht.

Hohe Pathogenität besitzt die der Farcinice verwandte Str. asteroides (Eppinger). Eppinger berichtet über einen Fall von intramuskulärer Inokulation, welcher zu einer fortschreitenden Ausbreitung der Krankheit auf die Wirbelsäule und fast sämtliche inneren Organe geführt hatte. Das Tier war 24 Tage post infectionem spontan gestorben. Die Affektion bot das Bild der Miliartuberkulose dar. Die Knötchen bestanden aus kleinen, zentral nekrotischen Leukozytenherdchen, umgeben von einem entzündlichen Gewebe. In den Abszessen fanden sich die Pilze einzeln und in Bündeln. Nakayama und Lubarsch haben auch strahlige, kolbenhaltige Drusen sich bilden sehen, welche denjenigen der echten Aktinomykose sehr ähnlich waren.

Gewisse Divergenzen unter den erzielten Erfolgen der Autoren sind zum Teil von der Varietät und dem Stamme abhängig; Schiota weist insbesondere darauf hin; mit scheinbar identischen Stämmen erhielt er zuweilen durchaus verschiedene Resultate. Zum Teil ist auch der verschiedene Inokulationsmodus dafür verantwortlich. Sanfelice bevorzugt die intravenöse Injektion, da die intraperitoneale viel häufiger versage; er erhielt dabei vielfach in wenigen Tagen zum Tode führende, rein auf Toxinwirkung beruhende Krankheitsbilder (Vertreter der 2. Gruppe) oder

aber die Erscheinungen der Pseudotuberkulose, d. h. das Auftreten miliarer leukozytärer Knötchen in den verschiedenen Organen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß für eine einheitliche Beurteilung diese Methode gewisse Vorteile bietet. Die Invasion des Körpers mit Pilzelementen und deren Toxine ist eine viel brutalere, die Wirkung häufig eine katastrophale, ausschließlich toxische; der ganze Krankheitsverlauf steht aber unter anderen Bedingungen, wie das bei der natürlichen Infektion der Fall ist. Der Erfolg hat darum für die Beurteilung der Pathogenität des betreffenden Pilzes nur einen bedingten Wert. Der intraperitoneale, besser noch supraperiostale (Bostroem), intramuskuläre oder subkutane Impfmodus erscheint mir aus diesem Grunde als der richtigere, da er Verhältnisse schafft, die in den natürlichen Zuständen mehr entsprechen. Daß dabei häufig Mißerfolge eintreten, hängt vielleicht zum Teil mit der besonderen Art der Einverleibung zusammen. Bostroem hat stets ganze Drusen in großer Zahl implantiert, andere Autoren haben Kulturenmaterial verwendet, das sie z. T. in größeren Bröckeln einführten (Wolff-Israel), z. T. sorgfältig in Bouillon aufschwemmten (Schiota u. a.). Dresel benützte mit Bouillonreinkulturen beimpfte Meerschweinchenniere, die 8 Tage lang in Bouillon im Brutschrank gelegen hatte. Seine Impfresultate fielen negativ aus. Roux implantierte Kollodiumsäckchen, welche in Bouillon suspendierte Agarkulturen enthielten. Es bleibt einer weiteren Forschung vorbehalten, in dieser Frage Gesetzmäßigkeiten aufzudecken, denn auch der natürliche Infektionsmodus erscheint an ganz bestimmte Bedingungen gebunden. Bostroem hat im Hinblick darauf die Vermutung ausgesprochen, daß die Übertragung vielleicht besser gelingen und einen typischeren Verlauf nehmen werde, wenn mit dem Pilz durchwachsene pflanzliche Fremdkörper in den Tierkörper eingeführt würden. Diesbezügliche Versuche sind bisher noch nicht angestellt worden.

Stellung im System.

Nach den mitgeteilten Kulturbeobachtungen charakterisiert sich der isolierte Pilz kurz folgendermaßen: Der Pilz wird dargestellt durch zarte, 1/3 bis 1/2 μ breite meist stark gewundene, monopodial verzweigte unseptierte Fäden. Die Vermehrung geschieht ausschließlich durch Fragmentation, welche eine Sonderung des Fadens in inhaltführende und inhaltleere Teile darstellt und zur schließlichen Abgrenzung wenig charakteristischer, Körner „Fragmentationssporen", führt.

Eine Sporenbildung, welche sich mit Vorgängen identifizieren ließe, die bei echten Pilzen beobachtet werden, kommt nicht vor oder läßt sich wenigstens nicht erkennen.

Die Fragmentation setzt sehr früh ein und befällt rasch das ganze Myzel. Dies erklärt die große Hinfälligkeit der Fäden im besondern und der ganzen Kulturmasse im allgemeinen, welche sich leicht vom Nährboden abheben läßt und unter geringem Druck zerbröckelt.

Auf festen Nährböden wächst der Pilz in Form trockener, dem Substrat aufsitzender krümeliger Massen von lachsroter- bis ziegelroter Farbe und leicht modrigem Geruch und bildet zuweilen, aber nicht regelmäßig Lufthyphen. Der Nährboden wird nicht verfärbt und nicht verflüssigt.

In flüssigen Nährböden wächst er als transparentes, schleimiges, fadenziehendes Gerinnsel.

Das Wachstum ist bei 37° üppiger wie bei Zimmertemperatur und erfolgt auf festen Nährböden nur **aerob**. Gelatine wird durch den Pilz nicht verflüssigt, Milch weder aufgehellt noch koaguliert.



Nach 10 Minuten langer Erhitzung auf 60° erlischt die Lebensfähigkeit.

Der Pilz färbt sich gut mit allen Anilinfarben, ist grampositiv und bedingt Ziehlfest.

Durch seine Eigenschaft, feinste, nicht septierte Fäden mit echten Verzweigungen zu bilden, charakterisiert sich der Pilz als eine „Streptothrix" im Sinne Cohns (filamenta leptothricoidea tenerrima achroa non articulata vel anguste spiralia, parce ramosa) und gehört dadurch in jene mit verschiedenen Namen belegte und in verschiedener Weise gedeutete Gruppe von Mikroorganismen, welche diese Grundform zum Ausgangspunkte haben. Petruschky nennt sie „Trichomyzeten"; ich habe mich bisher an diese Bezeichnung gehalten.

Die Zahl der zu dieser Gruppe gehörenden Arten ist eine ganz ungemein große. Vielleicht rührt das zum Teil davon her, daß nicht nur die Pilze an sich ein ungeeignetes, schwierig zu deutendes Beobachtungsmaterial darstellen, sondern weil ein Teil der Mitteilungen eine genaue Umgrenzung des beschriebenen Erregers nicht zuläßt. Es ist wohl wahrscheinlich, daß durch vergleichende Kulturen die Artenzahl sich verringern läßt. In Neukirchs Zusammenstellung, welche sowohl die pathogenen wie die saprophytischen Arten berücksichtigt und in ihrer Ausführlichkeit bisher unübertroffen dasteht, läßt sich der vorliegende Pilz mit keiner der beschriebenen Formen identifizieren. Auch eine Identifikation mit den von andern Autoren (Rossi-Doria, Gasperini, Caminiti, Brumpt, Lehmann und Neumann, Petruschky) in ihren Zusammenstellungen gegebenen Beschreibungen gelingt nicht.

Ich habe dem Pilz wegen des krümeligen körnigen warzigen Aussehens seiner Kulturen den Namen „Streptothrix verrucosa" gegeben.

Eine nahe Verwandtschaft scheint zu der von Sanfelice als Streptothrix flava bezeichneten Gruppe zu bestehen, insbesondere den Formen Str. farcinica (Nocard), Str. carnea (Rossi-Doria), Str. Aurantiaca (R.-Doria), Str. asteroides (Eppinger). Gegen-

über der Str. madurae (Vincent) und Str. bovis (Bostroem) bestehen weitgehende morphologische Unterschiede. Zum Vergleiche stelle ich einige der hervortretendsten Charaktermerkmale zusammen.

Streptothr. bovis (Bostroem): Wachstum vorzugsweise aerob, weniger gut anaerob. Auf Glyzerinagar gehirnwindungsartige, dunkelgraue bis schwärzliche Kolonien, die fest am Nährboden haften, auf Kartoffel schwarze gefärbte Membranen. In Bouillon kugelförmige, transparente Kolonien, Gelatine wird verflüssigt. Mikroskopisches Aussehen: Auf festen und in flüssigen Nährböden lange, wellig verlaufende Fäden; spät einsetzende Fragmentation. Pilz nicht Ziehlfest Gram post. nicht tierpathogen (?).

Streptothrix madurae (Vincent): Wachstum ausschließlich aerob — auf Glyzerinagar halbkugelige, weißlich graue, im Innern ausgehöhlte, stark haftende Kolonien — starker Modergeruch — auf Kartoffel lamellös geschrumpfte, fest haftende Kolonien von blaßgrauer oder graurötlicher Farbe — in Bouillon kleine, kugelige, transparente Kolonien, Gelatine wird nicht verflüssigt — Milch wird nach vorausgegangener Koagulation aufgehellt.

Mikroskopisches Aussehen: wellig verlaufende, spärlich verzweigte Fäden, nur teilweise Fragmentation, Pilz nicht Ziehlfest, grampositiv.

Für Tiere nicht pathogen.

Streptothrix farcinica (Gasperini):[1]) Auf Glyzerinagar hellgraugelbe warzige, trockene Massen, die zu einer faltigen höckerigen Membran zusammenfließen können. Lufthyphenbildung inkonstant. Konsistenz weich, die Kolonien lassen sich leicht abheben. — Auf Kartoffel Oberfläche mit kleinen weißgelblichen trockenen Schüppchen bedeckt — Bouillon schleimig zäher Bodensatz. Auf Oberfläche schmutzig graues Häutchen. Gelatine wird nicht verflüssigt — Milch wird langsam ohne Koagulation aufgehellt.

Mikroskopisches Aussehen: Kurzgliedrige, stark gekrümmte Fäden, rasche Fragmentation des ganzen Myzels. Der Pilz entfärbt sich bei langer Differenzierung nach Gram, ist bedingt ziehlfest (Nicolle, Fuchs, Sanfelice).

Pathogenität: Erreger des Farcin du Boeuf. Bildung langsam

[1]) Sanfelice identifiziert die Farcinica irrtümlicherweise mit der Str. albidoflava von Rossi-Doria. Auch Lehmann und Neumann führen unter den Synonymis diesen Namen unter Hinweis auf Sanfelice an. Die Str. albidoflora hat Lachner Sandoval zur Grundlage seiner Studien gedient und wurde auch von Schiota bei einem Fall von Aktinomykose des Menschen gefunden. Kulturell und morphologisch steht sie der Streptothr. bovis Bostroem näher. Sie verflüssigt Gelatine und bildet fest am Nährboden haftende Kulturen.



wachsender zentral einschmelzender Knoten. Für zahlreiche Tiere pathogen. Bei subkutaner Impfung entsteht das Bild des typischen Farcin.

Streptothrix asteroides (Eppinger). Auf Glyzerinagar stark gerunzelte ockerfarbene Membranen ohne Lufthyphen — auf Kartoffel anfänglich weiße Warzen, später gerunzelte, ziegelrote Kultur, im Alter Lufthyphenbildung — Gelatine wird nicht verflüssigt, Milch nicht aufgehellt, nicht koaguliert.

Mikroskopisches Aussehen: Verzweigte, solide Fäden, teilweise Fragmentation. Pilz nach Fuchs und Sanfelice bedingt ziehlfest.

Pathogenität: Aus einem Hirnabszeß beim Menschen isoliert, keine Drusenbildung, im Tierexperiment Pseudotuberkulose.

Streptothrix carnea (Rossi - Doria): Wachstum bei gewöhnlicher Temperatur — auf Neutralagar kleine Kolonien von rosiger Farbe, zuweilen warzige Membranen. Der Nährboden wird rötlich verfärbt — Lufthyphenbildung regelmäßig — Gelatine wird nicht verflüssigt — Milch bleibt unverändert.

Pathogenität: Wurde im Auswurf einer chronischen zu Kachexie führenden Bronchitis gefunden, für Kaninchen und Meerschweinchen pathogen.

Streptothrix aurantiaca (R. Doria): Auf Neutralagar wachstropfenähnliche Kolonien, welche zu warzigen Membranen von orange-, später rubinroter Farbe konfluieren; auf Agar keine Lufthyphenbildung. Auf Kartoffeln dünne, allmählich ins orangefarbene übergehende Haut — Milch wird nicht verändert, Gelatine wird nicht verflüssigt.

Pathogenität: nicht beschrieben.

Wegen der ziegelroten Farbe ihrer Kolonien erwähne ich noch die

Str. rubra (Ruiz Cazabo): Schnelles Wachstum auch unter anaeroben Bedingungen und Bildung ziegelroter Kolonien an der Oberfläche. Gelatine wird verflüssigt. — Pilz nicht pathogen (wurde aus Sputum isoliert).

Die Verwandtschaft zur Farcinica dokumentiert sich in zwei Dingen. Makroskopisch in dem trockenen verrukösen krümeligen Aussehen der Kulturen, welche nur ausnahmsweise zur Ausbildung von Membranen führt und eine gewisse Ähnlichkeit mit den Kulturen der Tuberkelbazillen besitzt und mikroskopisch in der frühzeitigen totalen Fragmentation des ganzen Myzels, woraus sich die brüchige Beschaffenheit der Kolonien erklärt. Die andere Gruppe, deren typischer Repräsentant die Streptothrix bovis darstellt, bildet zähe, konsistente, dem Nährboden festaufsitzende Kulturen, welche in der Regel zu derben Membranen konfluieren. Die Fragmentation ist stets nur eine geringe, so daß auch in alten Kulturen die

Gesamtmasse aus mehr oder weniger gut erhaltenen Fäden besteht. Bei der Farcinica hingegen erhält man im Ausstrich schon in den ersten Tagen nach der Entwicklung durch Zerfall der fragmentierten brüchigen Myzels bazilliforme und kokkoide Gebilde, welche das Bild vollkommen beherrschen. Mit der Farcinica stimmen noch eine Reihe anderer biologischer Eigenschaften überein, so die ausschließliche Aerobiose, die Nichtverflüssigung der Gelatine, die teilweise Säurefestigkeit und die relativ geringe Resistenz bei der Gramschen Färbung. Im Gegensatz zu den drusenartigen Pilzverbänden, welche die Str. verrucosa im Krankheitsherde bildet, tritt die Str. farcinica als freie Fäden oder Fadenbüschel in den Geweben auf.

Einiges zur Systematik der Trichomyzeten.

Es ist bei der immer noch großen Divergenz in der Deutung und Benennung der Trichomyzeten nicht möglich, in dieser Frage ein völlig passives Verhalten zu bewahren, und man sieht sich zu einer persönlichen Stellungnahme geradezu gezwungen. Zu einer Beurteilung der Frage ist ein kurzer geschichtlicher Exkurs unerläßlich.

Im Jahre 1873 veröffentlichte Cohn eine Studie über eine neue im Wasser entdeckte Pflanze, welche aus zarten farblosen Fäden bestand und als charakteristisches Merkmal eine falsche Verzweigung aufwies. Cohn nannte sie „Cladothrix dichotoma". In derselben Arbeit berichtet Cohn über eine weitere Pflanze, welche Graefe und nach ihm Förster im menschlichen Thränenkanal gefunden hatten. Dieselbe bestand ebenfalls aus feinen Fäden, wies aber echte Verzweigungen auf und erinnerte dadurch an die Myzelien höherer Pilze. Cohn nannte sie „Streptothrix Försteri". Er ließ sich dabei durch den Umstand nicht abhalten, daß der Name „Streptothrix" schon 1837 von Corda einer Gruppe von Hyphomyzeten aus der Familie der Dematiazeen gegeben worden war, welche bei Saccardo bereits 4 Vertreter zählte und mit der von Cohn beschrie-

benen Art nichts gemein hatte. Cohn ist durch diesen Eingriff in die Prioritätsrechte eines Vorgängers der Urheber der großen Verwirrung geworden, welche in den Fragen der Nomenklatur auch heute noch herrscht.

Die Frage nach der Stellung des neuen Pilzes im System mußte Cohn offen lassen, da es ihm nicht gelungen war, den Pilz zu kultivieren. Er vermutete immerhin eine Verwandtschaft mit der Leptothrix und reihte darum seine Streptothrix zusammen mit der Cladothrix provisorisch bei den Bakterien ein und zwar „bei den durch falsche Astbildung verzweigten Formen", ohne Rücksicht darauf, daß er selbst die Verzweigungsart der Streptothrix im Gegensatz zur Cladothrix als eine echte (parce ramosa) beschrieben hatte.

In den folgenden Jahren nach Cohns Mitteilung wurden eine größere Zahl von pathogenen und saprophytischen Pilzen mit den gleichen morphologischen Eigenschaften gefunden und nach Cohns Vorgang als Streptothrix bezeichnet. Es bestand dabei eine Zeitlang wohl infolge der ungenügenden Beschreibung und der falschen Stellungnahme Cohns eine vollständige Unklarheit über die Begriffe der echten und unechten Verzweigungsform. Einzelne Autoren, unter ihnen Winter, Zopf, Miquel, Macé u. a. erkannten oder anerkannten die von Cohn festgestellten Unterschiede zwischen Streptothrix und Cladothrix nicht und hielten sich einzig an die Bezeichnung Cladothrix, welche für sie eine hoch entwickelte Bakterie darstellte. In den verschiedenen Synonymis der einzelnen Arten taucht dieser Name mit großer Regelmäßigkeit auf.

„Die Zusammenfassung von Streptothrix und Cladothrix dauerte lange Zeit an und hemmte vollständig die Entwicklung unserer Kenntnisse über die erstgenannte Gattung, man übertrug eben einfach die Beobachtungen über die viel bequemere Cladothrix auf Streptothrix. Kein Wunder also, daß diese pathologisch wichtigen Mikroorganismen so unbekannt blieben, daß nach der Entdeckung der Aktinomykose lange Jahre nötig waren, bis seine Zusammengehörigkeit mit den Streptotricheen sich herausstellte." (Lachner-Sandoval.)

Als Erreger der Aktinomykose war 1875 in Italien von Rivolta und Perroncito ein Pilz erkannt und isoliert worden. Rivolta nannte ihn Diskomyzes, ließ jedoch in der Folge diese Bezeichnung zu Gunsten von Aktinomyzes fallen, „pour contenter le professeur Harz" (Gougerot). Der Name Diskomyzes wurde später (1900) von französischen Autoren (Blanchard) aufgegriffen und als Gruppenname in der französischen Literatur eingeführt. Brumpt verwendet ihn noch in der 2. Auflage seines „Précis de parasitologie." Die Bezeichnung Diskomyzes, die ihrem Sinn nach für die Gruppe nichts besagt, ist nicht viel weniger einwandfrei wie Streptothrix, denn bereits trägt eine Familie von nicht pathogenen Askomyzeten den Namen Diskomyzeten (Gougerot).

Fast zu derselben Zeit wie Rivolta hatte in Deutschland Harz (1878) den von Bollinger aus einem Kiefertumor beim Rinde isolierten Pilz botanisch studiert und ihn wegen des strahligen Aufbaues der Drusen Actinomyces bovis genannt (auch dieser Name ist nach Angabe von Blanchard schon 1827 von Meyen einem ganz anderen Pilze gegeben worden, Harz beschrieb ihn als septierten Schimmelpilz mit terminalen kolbigen Konidiensporen. Die Züchtung des Pilzes gelang nicht. Nachdem von J. Israel auch beim Menschen ein ähnlicher Pilz (Act. honimis) gefunden worden war, zeigte Ponfick, daß die Erkrankung des Menschen und die des Rindes eine gemeinsame Ursache haben müsse, d. h. daß der Actinomyces honimis und der Act. bovis identisch seien (Lachner-Sandoval). Die Reinkultur des Pilzes gelang erstmals O. Israel, dann Bostroem, Affanassiew u. a.

Eine erste Zusammenstellung des Aktinomyzes (Harz) mit den nach dem Vorgange Cohns als Streptothrix beschriebenen Formen geschah 1887 durch de Toni und Trévisan, welche bei der Neubearbeitung des Syllogus fungorum von Saccardo die beschriebenen Arten (Str. farcinica, Aktinomyzes, Foersteri, Arboreszens, Ferruginea) nach Ausschaltung der Cladothrix dichotoma unter dem Namen Nocardia zusammenfaßten nach Nocard, dem

Beschreiber des Farcin du boeuf. Diese Nomenklatur wurde 1889 von der botanischen Sektion des I. internationalen Kongresses für Pathologie sanktioniert. Bei der Elimination des Namens Streptothrix spielten Bedenken gegen die durch die Streptothrix von Corda bedingte Doppelsinnigkeit des Namens die Hauptrolle.

1892 wurde die Zusammengehörigkeit von Aktinomyzes und Streptothrix auf Grund eingehender morphologischer und biologischer Studien von Gasperini bestätigt. Im Gegensatz zu den Bestrebungen deutscher Autoren nach Einheitlichkeit in der Ätiologie der Aktinomykose betont Gasperini die Pluralität der Erreger. Mit derselben Begründung wie de Toni und Trévisan lehnt er den Namen Streptothrix ab und stellt in das Genus Aktinomyzes sämtliche Formen vom Typus Streptothrix, ohne sich darum zu kümmern, daß der Name auf ein morphologisches Merkmal Bezug hat, welches für die meisten Vertreter der Gruppe gar nicht charakteristisch ist.

Im Gegensatz zu Gasperini hatte in Italien Rossi Doria fast gleichzeitig sich für die Wahl des Gattungsnamens Streptothrix entschieden (desgleichen Lombardo-Pellegrino, Sanfelice, Caminiti u. a.). In Deutschland hat in Anlehnung daran 1896 Kruse in Flügges „Mikroorganismen“ die ganze Gruppe als „Streptotricheen“ zusammengefaßt.

Ebenfalls 1892 gelangten Sauvaueau und Radais in einer längeren Arbeit über die Morphologie des Genus Streptothrix zum selben Schluß wie Gasperini, daß Streptothrix und Aktinomyzes einer einzigen Gattung angehören. Die von ihnen im hängenden Bouillontropfen beobachtete und als Segmentation beschriebene Sporenbildung schien mit derjenigen der Oospora identisch, einer von Wallroth beschriebenen Gruppe von Hyphomyzeten, welche Saccardo zu den Muzedineen rechnet. S. und R., welche die Streptothrix von Corda kannten, tauften im Hinweis auf das Prioritätsrecht Cordas die ganze Gruppe in Oospora um und betonten dadurch als erste die definitive Zugehörigkeit zu den Pilzen und nicht zu den Bakterien.

Es standen sich jetzt schon sechs verschiedene Bezeichnungen gegenüber: Streptothrix, Cladothrix, Aktinomyzes, Discomyzes, Nocardia und Oospore, welche von den einzelnen Autoren in jedem Falle für alle beschriebenen Arten in Anspruch genommen wurden. Zwei weitere: Aktinocladothrix (Affanassiew) und Mikromyzes (Gruber) hatten keine weitere Verbreitung gefunden.

1898 hat Lachner Sandoval in einer zusammenfassenden Arbeit über Morphologie und Systematik der Aktinomyzeten unter weitgehender Berücksichtigung der Literatur versucht, die Frage zu ordnen; er präzisierte zunächst nochmals den Unterschied zwischen echter und unechter Verzweigung, sowie echter und falscher Dichotomie zwischen Streptothrix und Cladothrix und sonderte definitiv den von Corda beschriebenen Typus Cladothrix dichotama ab. Er betonte, wie schon Sauvageau und Radais, die Zugehörigkeit zu den Hyphomyzeten, vertrat aber die Ansicht, daß die hier behandelte Gruppe von Pilzen sich schon durch ihre haarfeine Gestalt so erheblich von den gröberen Hyphomyzeten unterscheidet, daß sie einen besonderen Gruppennamen verdient. Er nannte sie in Anlehnung an Gasperini „Aktinomyzeten". Gegen die Bezeichnung Oospora von S. und R. führte er an, daß die echten Oosporaarten viel größere Organismen mit breiten septierten Fäden darstellen, so daß eine Zusammenstellung mit diesen höher organisierten Pilzen nicht angängig sei. Auch französische Autoren (Blanchard, Pinoy, Ravault u. a.) haben ihm darin Recht gegeben. Der Name Oospora, der sich in Deutschland nicht einzubürgern vermocht hatte, wurde in der Folge auch von den meisten französischen Autoren fallen gelassen und wird jetzt nur noch von den Schülern Sauvageau und Radaïs' Guéguen und Sartory sowie Roger und Bory verteidigt (Gougerot). Die Bezeichnung „Streptothrix" lehnt Lachner Sandoval aus denselben Gründen ab, wie dies schon vor ihm andere getan haben.

In Lachners Sandovals Spuren sind nach ihm



u. a. Neukirch sowie Lehmann und Neumann gewandelt. Letztere hatten zuerst die Bezeichnung „Oospora" gewählt, gaben sie aber dann zu Gunsten von „Aktinomyzes" auf. Sie gingen dabei in der Verallgemeinerung dieses Begriffes noch viel weiter, indem sie die Actinomyceten sensu strictiori mit der Gruppe der Diphtherie- und Tuberkelbazillen, deren Verwandtschaft zu ersteren aus zahlreichen Beobachtungen hervorzugehen schien, in eine große Familie, die „Aktinomyzeten" vereinigten und diese in drei Untergruppen gliederten.

1. Korynebakterium (Gruppe der Diphtheriebazillen).

2. Mykobakterium (Gruppe der Tuberkelbazillen).

3. Aktinomyzes.

Der Vorgang von Neumann und Lehmann hat später auch Haas akzeptiert und neuerdings Rullmann[1]) vertreten.

In den letzten 15 Jahren ist die Nomenklaturfrage in eine neue Phase getreten. Aus den vielen morphologischen und biologischen Studien war die Erkenntnis hervorgegangen, daß zwischen einzelnen Streptothrixarten resp. zwischen Gruppen von solchen Unterschiede bestanden, welche das Bedürfnis nach einer weiteren Gliederung wachriefen. Im Vordergrunde des Interesses standen vor allem die pathogenen Arten, welche auf Grund klinischer Merkmale auf die verschiedenste Weise zusammengestellt wurden. Der Streit drehte sich eine Zeitlang hauptsächlich um die Frage nach dem echten Erreger der aus dem klinischen Bilde bekannten Aktinomykose und seiner Isolierung gegenüber den andern Trichomyzeten. Eng damit verbunden war die Beurteilung der Kolbenbildung in den Drusen, denn darin zeigten die verschiedenen pathogenen Formen ein differentes Verhalten.

Schon 1897 hatte Berestnew eine Einteilung in klinischem Sinne versucht in:

1. typische Aktinomykose, verursacht durch Pilze vom genus Actinomyces, die als Körner im Eiter und im Gewebe als Haufen liegen.

[1]) Münch. med. Woch. 1914. p. 1899.

2. atypische Aktinomykose auch durch Formen des genus Actinomyces verursacht, aber im Eiter keine Körnchen bildend und im Gewebe einzeln, nicht in Haufen liegend.

3. Pseudoaktinomykose durch Bakterien bedingt, die anderen Gruppen angehören.

Eine ähnliche, aber auf verschiedener Grundlage beruhende Einteilung findet sich in der Monographie von Poncet und Berard (1898). Diese Autoren unterscheiden nur zwischen Aktinomykose und Pseudoaktinomykose.

Bei Aktinomykose besteht das Myzel der Drusen aus haarfeinen, radiär angeordneten Fäden mit zahlreichen peripheren Keulen. Die Pilze lassen sich nur schwer züchten und wachsen zuerst nur anaerob, erst später auch aerob.

Bei Pseudoaktinomykose zeigt das Myzel der Drusen keinen so typischen Bau, es fehlt die radiäre Struktur und die Keulen. Die Verzweigungen sind seltener. Das Wachstum der Pilze ist von Anfang an üppiger und erfolgt aerob. Die Autoren erklären durch diese Einteilung nur die durch die anaerobe Gruppe (Neukirchs „zweifelhafte Aktinomyzeten!") bedingten Affektionen als echte Aktinomykose und stellen sich damit auf denselben Boden, wie nach ihnen Wright, Dresel und andere. Ich habe die Berechtigung dieser Einteilung und den damit verknüpften Streit an anderer Stelle besprochen.

1902 publizierten Lignières und Spitz eine größere Studie über das Wesen und die Klassifikation der Aktinomyzeten. Sie sträubten sich darin gegen die Vereinigung einer großen Gruppe von Mikroorganismen zu einem einheitlichen Genus auf Grund eines eiuzigen Merkmales, nämlich der echten dichotomen Verzweigung und schlagen folgende Einteilung vor:

1. Aktinophytosen erzeugt durch kolbenbildende Aktinophyte (A. Wolff-Israel. Str. Bostroem, Aktinobazillus Lig. und Sp).

2. Streptotrichosen oder Diskomykosen erzeugt durch nicht kolbenbildende Streptothrixarten (Str. madurae, Str. farcinica).



3. Pseudoaktinophytosen erzeugt durch Mikroorganismen, welche ähnliche Veränderungen setzen wie die Aktinophyten, aber keine Kolben bilden und keine Streptothrixarten sind.

Die Schwächen dieser Einteilung liegen nicht sehr verborgen. Das Hauptmerkmal, welches die Klassifizierung entscheidet, ist die Kolbenbildung, eine, wie ich schon betont habe, nicht konstante und noch zu wenig erforschte Erscheinung. Die Zusammenstellung, welche sich daraus für die Pilze ergibt, ist natürlich vom botanischen Standpunkt aus ganz zu verwerfen, zumal beispielsweise als Aktinophyte Organismen zusammengestellt werden, welche sich morphologisch und kulturell in keiner Weise vereinigen lassen z. B. Streptothrix Bostroem und Aktinobazillus Lignières und Spitz. Auch vom klinischen Standpunkt aus läßt sich nur die erste Gruppe verantworten, welche die verschiedenen Erreger der Aktinomykose einheitlich zusammenfaßt. Die übrigen Gruppen stellen dagegen eine Reihe vollständig verschiedener Krankheitsbilder zusammen, für die eine einheitliche klinische Bezeichnung nicht möglich ist.

Eine entscheidende Rolle spielt das Kriterium der Kolbenbildung bei den Einteilungen von Brumpt, Lehmann und Neumann, Petruschky. Die geringe Zuverlässigkeit dieses Merkmals macht sich gerade beim Vergleich dieser Einteilungen geltend, indem einzelne Arten wie die Streptothrix farcinica, Madurae, Asteroides von den einen in die Gruppe der kolbenbildenden (Lehmann und Neumann) von den andern zu den Nichtkolbenbildenden (Brumpt, Petruschky) gestellt werden.

Schon Silberschmidt hatte 1901 sich gegen die Verwertung dieser Merkmale ausgesprochen. S. hebt an Hand seiner eigenen Fälle hervor, daß die Drusen ebensowenig konstant sind wie die Keulen; eine Trennung in Aktinomykose und Pseudoaktinomykose im Sinne von Poncet und Berard scheint ihm darum nicht durchführbar. In richtiger Erkenntnis der Schwierigkeiten, welche sich einer definitiven Einteilung der Streptotrichen noch

entgegensetzen, schlägt S. eine auf morphologisch kulturelle Merkmale gestützte vorläufige Gruppierung vor.

1. Gruppe: Wachstum aerob auch bei Zimmertemperatur, Kolonien mit dem Nährboden fest verwachsen durch Entsendung zahlreicher myzelartiger Ausläufer in die Tiefe des Substrates.

a) Gelatine wird verflüssigt, Fäden meist lang, nicht zerreißlich (Act. hominis, bovis, Madurae).

b) Gel. wird nicht verflüssigt, Fäden zerreißlich, daher in den Ausstrichpräparaten meist kurze Formen (Act. asteroides, caprae).

2. Gruppe: Wachstum aerob, Kolonien mit dem Nährboden nicht verwachsen, keine Ausläufer. Gelatine wird nicht verflüssigt, Fäden kurz, viel bazillenartige Formen (A. farcinica, Silberschmidt III).

3. Gruppe: Wachstum vorzugsweise anaerob. Die Kolonien zeigen keine myzelartigen Ausläufer. Auf festen Nährböden sind die Kolonien klein, scharf begrenzt, kein Wachstum bei Zimmertemperatur noch in Gelatine. Die Fäden sind meist kurz, die Kulturen bleiben in der Regel nur eine beschränkte Zeitlang lebensfähig (Akt. Wolff-Israel, Silberschmidt I, II, V, VI, VII, VIII).

Die Gruppeneinteilung von Silberschmidt trachtet nach einer Abgrenzung auf botanischem Boden und ist darum an Wert jeder Klassifikation überlegen, welche vorwiegend auf histologisch-klinischen Merkmalen fußt. S. hebt selbst das Provisorische seiner Einteilung hervor. Es versteht sich von selbst, daß durch die weitere Forschung, welche noch lange nicht abgeschlossen ist, neue Merkmale aufgedeckt werden und alte eine verschiedene Deutung erfahren können (Fragmentation, Sporenbildung, Brüchigkeit der Fäden etc.), wodurch in den Gruppen Verschiebungen stattfinden müssen. Der von S. eingeschlagene Weg ist jedoch der sicherste und seine Gruppeneinteilung besteht darum auch heute noch in den meisten Punkten zu Recht.

Unter den französischen Autoren spricht sich Pinoy (1910) in ähnlicher Weise gegen die Verwendung der

Kolben als Gruppenmerkmal aus. Er hält dieselbe für inkonstant und nicht spezifisch und stützt sich dabei auf die Arbeiten von Dern, Landrieu, Nakajama, Magrou und anderer, welche bei nicht kolbenbildenden Streptothrixarten (Str. Försteri, Str. asteroides) nachträglich oder im Tierexperiment deutliche Kolbenbildung beobachten konnten. Die Bedeutung der Kolben scheint ihm durch den Nachweis solcher Gebilde an Tuberkelbazillen, an höheren Schimmelpilzen (Aspergillus, Sporotrichium) und selbst an Staphylokokken noch mehr an Wert verloren zu haben. Pinoy sucht die Trennung auf morphologischem Gebiete und teilt die pathogenen Trichomyzeten ungeachtet der Natur ihrer pathogenen Äußerungen in zwei Gruppen ein, denen jeweilen ein bestimmter Typus als Grundlage dient:

1. Cohnistreptothrix. Typus Cohnistreptothrix (Aktinomyzes) Wolff-Israel, so genannt wegen seiner nahen Verwandtschaft zu der von Cohn beschriebenen Str. Foersteri. Die Eigenschaften sind Anaerobiose, schlechtes Wachstum auf künstlichen Nährböden, Mangel einer zu Sporenbildung führenden Fragmentation. Diese deutet Pinoy bei dieser Gruppe als eine bloße Degenerationserscheinung, da schon nach 20 Minuten langem Erhitzen auf 55° die Keimfähigkeit der fragmentierten Fäden erlischt.

2. Nocardia. Typus Nocardia (Streptothrix) bovis Bostroem, ausgezeichnet durch Aerobiose, gutes Wachstum auf künstlichen Nährböden, regelmäßige Fragmentation, welche zu Arthrosporenbildung an den Lufthyphen führt. Diese Elemente faßt Pinoy als echte Sporen auf, welche Hitzegraden von 70—80° widerstehen.

In die erste Gruppe stellt P. den Actinomyzes Wolff-Israel, die Str. Foersteri, den Discomyzes Thibiergi, Ravaut und Pinoy) und den Actinobacillus von Lignières und Spitz; in die zweite die übrigen pathogenen Streptothrixarten. Zwischen beiden Gruppen bestehen Übergangsformen. Während Nocardia durch ihre Eigenschaften zu der Gruppe der Tuberkelbazillen

Beziehungen besitzt, leitet Cohnistreptothrix zu den Diphtheriebazillen über.

Die Einteilung Ps. ist wie diejenige Silberschmidts leider nicht sehr beachtet worden. Beide verzichten zwar ganz auf die klinische Bedeutung der einzelnen Arten, so daß beispielsweise die verschiedenen kolbenbildenden Erreger der Aktinomykose nicht mehr auf eine Linie zu stehen kommen; allein in dem Bruch mit dem alten System liegt meiner Ansicht nach doch ein wesentlicher Fortschritt. Ob früher oder später, so wird die Klassifizierung der Trichomyzeten doch auf rein morphologisch-botanischem Boden erfolgen müssen, ohne allzu große Rücksicht auf klinisches Aussehen der Erkrankung oder auf bestimmte Erscheinungsformen im Krankheitsherd (Drusen, Kolben). Zweifellos werden diese letzteren Momente dabei von selbst, d. h. a posteriori die ihnen gebührende Stellung wieder erhalten. An der Einteilung von Pinoy ist, wie schon gesagt, die Sonderung nach bestimmten Typen zu begrüßen, die Nomenklatur mag weniger einleuchten, da ohne hinreichenden Grund fest eingebürgerte Namen eliminiert und durch neue bzw. weniger gebräuchliche ersetzt werden, wie dies besonders Dresel betont. Andererseits hat eine gänzliche neue Benennung den Vorteil, daß die Mißverständnisse, welche sich aus der früheren Einteilung ergeben, vermeidet. Die Sonderung nach 2 Typen darf natürlich nur als eine provisorische aufgefaßt werden, da manche pathogene Art noch nicht genau genug charakterisiert ist. Insofern kann der Vorgang Pinoys, alle bekannten pathogenen Arten nach den Bezeichnungen „Cohnistreptothrix“ und „Nocardia“ umzutaufen, als Präjudiz verurteilt werden.

Die Vertreter der Gruppe „Streptothrix“ von Rossi-Doria, welche die anaeroben Formen nicht enthält und der Gruppe „Nocardia“ von Pinoy entspricht, hat schon 1906 Sanfelice auf Grund ausgedehnter kultureller und biologischer Studien in ein festes System zu stellen gesucht. S. unterscheidet je nach der Farbstoffbildung auf festen Nährböden 3 Gruppen.



1. Str. alba. Kulturen auf festen Nährboden weiß, zuweilen in Grau bis intensiv Schwarz umschlagend.

2. Str. flava. Kulturen gelb, bei längerer Züchtung variiert die Pigmentbildung; Übergang in Fleischrot, Orangerot, Ockerrot. (In dieser Gruppe stehen Str. rubra aurantiaca, farcinica, carnea, chromogenes, asteroides.)

3. Str. violacea. Kulturen braun, mit der Zeit ins Grünliche umschlagend. Auf Kartoffeln amethystviolette Beläge.

Eine Bestätigung dieser Einteilung ergab die Untersuchung der Säurefestigkeit, worin sich die Gruppen in einheitlicher Weise unterschieden. Nach den Angaben von Sanfelice tritt ein bei

Gruppe I völlige Entfärbung,
„ II teilweise Entfärbung,
„ III keine Entfärbung.

Die Entfärbung geschah durch 10' in 3% Salzsäurealkohol, die Nachfärbung mit wässeriger und alkoholischer Methylenblaulösung.

Auch in bezug auf die Tierpathogenität schien ein einheitliches Verhalten zu bestehen.

Gruppe I nicht konstant pathogen (nur 2 Stämme waren pathogen).

Gruppe II pathogen, häufig letaler Verlauf ausschließlich auf Toxinwirkung beruhend, ohne örtliche Erscheinungen.

Gruppe III pathogen, typischer Krankheitsverlauf unter dem Bilde der Pseudotuberkulose; in den Knötchen waren säurefeste Pilze nachweisbar.

Sanfelice hat seine Beobachtungen fast ausschließlich an saprophytischen Streptothrixarten, welche er aus der Luft isolierte, angestellt und in seiner systematischen Aufstellung die wichtige Gruppe der anaeroben Formen gar nicht berücksichtigt. Der Bedeutung seiner Einteilung wird dadurch kein Abbruch getan, zumal die anaeroben Pilze eine geschlossene Gruppe für sich bilden, welche in Sanfelices System nicht einzuordnen, sondern ihm anzugliedern wäre. Die Wahl der Farbstoffbildung als Kultur-

merkmal, eine an sich bekanntlich wandelbare Eigenschaft aller Mikroben, ist Sanfelice von Caminiti und Dresel vorgeworfen worden. Sanfelice erklärt selbst, daß die reine Einteilung nach der Pigmentbildung ihm nicht maßgebend sein könne, da das chromogene Verhalten höchst veränderlich sei. In weiten Grenzen ließen sich aber doch gewisse Gesetzmäßigkeiten erkennen, welche S. verwertet hat. Neukirch, Schiota u. a. konnten durch jahrelange Kultivierung keine Variationen an ihren Stämmen beobachten. Es bleibt einer weiteren Forschung vorbehalten zu entscheiden, ob diese Tatsache für alle Stämme gilt und somit Sanfelices Einteilung zu Recht besteht.

Interessant ist die Stütze, welche Sanfelice bei seiner Klassifizierung in der Säurefestigkeit der Pilze findet, denn sie dokumentiert eine sukzessive Steigerung einer stets als streng spezifisch aufgefaßten tinktoriellen Reaktion innerhalb der Vertreter derselben Gruppe, die geradezu stutzig machen muß. Doch steht Sanfelice mit dieser Beobachtung nicht isoliert da. Nachdem schon 1895 Nicolle und nach ihm Berestnew die Säurefestigkeit der Str. farcinica nachgewiesen hatten, stellte 1900 Fuchs 14 Stämme zusammen, von denen sich 10 als bedingt ziehlfest erwiesen, unter ihnen Str. farcinica, asteroides, Madurae, caprae, während sich Vertreter aus der Bostroemschen Gruppe (Str. hominis) total entfärbten. Im Gegensatz zum Tuberkelbazillus fanden sich stets unter gut gefärbten auch ungefärbte Formen. Fuchs experimentierte mit 17 Tagen alten Kulturen; zur Entfärbung befolgte er das sukzedane Verfahren: Eintauchen in konzentrierte Schwefelsäure — Differenzieren in 80° Alkohol, bis keine Wolken mehr abgehen, Nachfärbung mit Loefflers Methylenblau. Die Resultate von Fuchs decken sich durchaus mit denjenigen von Sanfelice. Sanfelices Str. alba steht dem Bostroemschen Pilze sehr nahe.

Die Säurefestigkeit eines großen Teils der Trichomyzeten ist eine Eigenschaft, welche zu ihrer richtigen Deutung noch weiterer Studien bedarf. Für die Zusammengehörigkeit mit den Tuberkelbazillen



zu einer natürlichen Gruppe, welche sich auch auf andere Vergleichsmomente stützt, wie Fadenbildung, Fragmentation, positive Tuberkulinreaktion, spielt die Ziehlfestigkeit eine fast entscheidende Rolle. Lehmann und Neumann haben, wie schon erwähnt, einer endgültigen Beweisführung vorgreifend, die Trichomyzeten, Tuberkelbazillen und Diphtheriebazillen und Aktinomyzeten bereits in eine Familie zusammengestellt.

In neuerer Zeit hat Edith Claypole in dieser Frage vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Streptothrixstämmen (Str. hominis, S. pulmonalis, S. bovis, S. madurae, S. Gabritschewski, S. asteroides, S. Nocardi, S. caprae) sowie mit Lepra und Tuberkelbazillen angestellt unter besonderer Berücksichtigung der Säurefestigkeit sowie serologischer Reaktionen (Komplementablenkung) und dabei gefunden, daß ohne Vorhandensein einer bestimmten Trennungslinie alle Übergänge bestehen von den typisch verzweigten, myzelbildenden, nicht säurefesten Arten zu den fast ausschließlich in Stäbchenform wachsende nur unter besonderen Bedingungen Fäden und Verzweigungen bildende säurefeste Bazillen. Dazwischen stehen Formen, die zwar noch Fäden bilden, aber zu Zerfall in stäbchenförmige Gebilde neigen und mehr oder weniger säurefest sind. Claypole kommt in ihrer Arbeit zum Schluß, daß die Streptotricheen durchaus keine primitiven Organismen darstellen. Ihre „Endosporen, Flagellen" deuten einen relativ hohen Grad von differentieller Entwicklung an. Es erscheint ihr darum vom biologischen Standpunkt aus konsequenter, diese Gruppe als eine selbständige Stammform aufzufassen, von welcher sowohl die höheren Pilze, wie die echten Bakterien herzuleiten wären. Damit spricht sich Claypole ebenfalls für eine Zwischenstellung im System aus. Gegen die von Claypole nachgewiesene Gesetzmäßigkeit spricht allerdings der Umstand, daß es unter den ausschließlich in fädiger Form wachsenden Arten solche gibt, welche durch größere Säurefestigkeit ausgezeichnet sind, wie die typische, Fäden und Stäbchen bil-

dende Zwischenform vom Typus Wolff-Israel. Während meine Str. verrucose noch nach wochenlangem Wachstum reichlich säurefeste Elemente enthält, konnte ich in einer wenige Tage alten Kultur vom Typus Wolff-Israel nur ganz vereinzelte ziehlfeste Stäbchen finden. Dresel hat bei ganz jungen Elementen Ziehlfestigkeit gefunden, bei älteren war sie nicht mehr vorhanden, doch ließen sich die Pilze noch nach Much färben. Die Stämme von Silberschmidt, Harbitz und Gröndahl waren nicht ziehlfest. Claypole hat den Aktinomyzes Wolff-Israel in ihre Untersuchungen nicht mit einbezogen. Die von ihr erwähnten Zwischenformen, welche zwar noch Fäden bilden, aber zu früherem Zerfall in stäbchenförmige Elemente neigen, stellen die durch frühe Fragmentation ausgezeichneten Arten (Str. farcinica) dar. Die Gleichstellung dieser stäbchenförmigen Elemente, welche vermutlich ein der Sporenbildung analoges Umwandlungsprodukt repräsentieren, mit den Stäbchen der Tuberkel- und Leprabazillen, welche eine bestimmte Wuchsform darstellen, ist nicht gerechtfertigt und beruht auf einer fehlerhaften Deutung dieser Bilder.

In Deutschland hat heute die Mehrzahl der Autoren die Einteilung von Petruschky in Kolle-Wassermanns Handbuch akzeptiert. P. hat in der ersten Auflage dieses Werkes wegen der Zartheit und Feinheit der Fäden den Familiennamen „Trichomyzeten" eingeführt. Er wählte diese Bezeichnung, weil ihm die Verallgemeinerung des eine Subspezies charakterisierenden Namens Aktinomyzes auf die ganze Gruppe, wofür kurz vorher Lachner-Sandoval eingetreten war, bedenklich schien. P. teilte die Trichomyzeten ein in

1. Aktinomyzes,
2. Streptothrix,
3. Kladothrix,
4. Leptothrix.

Die Merkmale der einzelnen Gattungen sind folgende:

1. Aktinomyzes ist charakterisiert durch die von ihm allein gebildeten Strahlenkranzformen im lebenden Körper.

2. Streptothrix kennzeichnet sich durch reichliche echte Verzweigung, welliges Wachstum, späte Fragmentation und Bildung von Konidienketten, die als Fortpflanzungsorgane dienen, also in diesem Sinn als Sporen aufzufassen sind.

3. Kladothrix gibt sich zu erkennen durch falsche Verzweigung, rasche Fragmentation und den damit verbundenen Bazillencharakter älterer Kulturen.

4. Leptothrix endlich zeigt niemals Verzweigungen, niemals Wellenlinien, sondern steife, wenig gekrümmte Fäden, an denen Teilungsvorgänge fast niemals zu erkennen sind.

In der 2. Auflage des Handbuches trennt P. nach einem Vorschlage v. Baumgartens die Spezies Kladothrix und Leptothrix als eine besondere Gruppe, Trichobakterien ab. Die Trichomyzeten (Aktinomyzes, Streptothrix) rechnet er den Hyphomyzeten, die Trichobakterien den Schizomyzeten zu.

P. hat für die 1. Gruppe den Namen Aktinomyzes beibehalten, da er sich auf den strahligen Bau der Drusen bezieht, und in diesem Sinne auch von Harz geschaffen wurde. Der Name Streptothrix hat sich ebenfalls so sehr eingebürgert, daß seine Eliminierung P. nicht von Vorteil scheint. P. glaubt mit Recht, daß durch die von Corda als Streptothrix beschriobenen Hyphomyzeten kaum erhebliche Verwirrung hervorgerufen werden kann, zumal diese beiden Spezies seines Wissens noch nie in Konkurrenz mit einander beobachtet oder gar verwechselt worden seien. Auch die italienischen Autoren (Sanfelice, Caminiti, Lombardo Pellegrino u. a.) stimmen ihm darin bei.

Die von P. gegebenen Definitionen bemühen sich, möglichst klar die gegenseitigen Unterschiede abzugrenzen, denn Petruschky glaubt nicht, daß die entwicklungsgeschichtliche Verwandtschaft zur Annahme von Übergängen speziell bei den Kladotricheen berechtige: „Jeder Pilz hat seinen festen Entwicklungszyklus.“ Die von P. aufgestellten Kriterien gehen aber zweifellos in der Charakterisierung zu weit und beziehen sich teilweise auf noch



völlig unaufgeklärte und umstrittene Erscheinungen. Ich habe schon darauf hingedeutet, daß die Frage der Kolbenbildung noch zu wenig abgeklärt ist, um diese Entwicklungsform als besonderes Merkmal zu einer botanischen Gruppeneinteilung geeignet erscheinen zu lassen. Die Nebeneinanderstellung der bei den grundverschiedenen Typen Aktinomyzes Wolff-Israel und Str. bovis Bostroem, welche sich daraus ergibt, hat etwas unnatürliches an sich, zumal anderseits die Str. bovis Bostroem von den Streptotricheen morphologisch nicht zu trennen ist. Die pathogene Bedeutung dieses Pilzes, speziell sein Verhältnis zur Kolbenbildung ist allerdings in der letzten Zeit ins Wanken geraten, ich habe das schon an anderer Stelle erwähnt und mich auch dort über die Berechtigung ausgesprochen, die Beobachtungen Bostroems und einer Reihe von Autoren einfach abzulehnen. Die Möglichkeit, daß dies doch noch geschehen kann, ist nicht ausgeschlossen. Die Einteilung Petruschkys und anderer in kolbenbildende und nicht kolbenbildende Fadenpilze in „Aktinomyzes" und „Streptothrix" erhielte dadurch erst ihre volle Berechtigung, da dem klinischen Merkmal der Kolbenbildung die natürliche morphologische und kulturelle Scheidung zur Seite treten würde.

Die Definition Ps. für Streptothrix und Cladothrix ist soweit gültig, als sie bloß die Art der Verzweigung berücksichtigt; hier sollte sie aber Halt machen, denn über weitere Eigenschaften sind die Akten noch nicht geschlossen. Es gibt zweifellos Formen mit echter Verzweigung, welche kein welliges Wachstum zeigen und sehr früh fragmentieren, so daß dadurch schon in den ersten Tagen der Bazillen- und Kokkencharakter der Kulturen im Ausstrich auffällt. Die Streptothrix farcinica und die Str. verrucosa sind typische Vertreter dieser Abart. P. hat in seiner tabellarischen Zusammenstellung notgedrungen den Farcin und ihm verwandte Formen als Cladothrix angeführt und sich damit in Widerspruch zu der herrschenden Auffassung über die Natur dieser Pilze gestellt. Betrachtet man eine Objektträgerkultur des Farcinicus, so sieht man bei sorg-

fältiger Einstellung um die kompakte Kolonie ein strahliges Geflecht echtverzweigter homogener Fäden, welche dem Nährboden flächenförmig aufliegen und teilweise in denselben eindringen, also Verhältnisse, die für Streptothrix charakteristisch sind. Soll die Einteilung Ps. zu Recht bestehen, so müßte die Definition für Streptothrix in folgender Weise abgeändert, resp. vereinfacht werden: reichlich echte Verzweigung, Fortpflanzung durch Fragmentation. In zwei Untergruppen würden dann die Pilze mit welligem Wachstum, später Fragmentation, fester Beschaffenheit der Kulturen von jenen mit, krummlinig-winkligem Wachstum, früher Fragmentation und lockerer Beschaffenheit der Kulturen von einander abgesondert.

Die Bezeichnung Konidienketten sollte aus der Definition ganz verschwinden, denn sie bedeutet ebenfalls eine noch ungelöste Frage. Man findet Angaben über Konidienbildung oder Segmentation an den Lufthyphen bei zahlreichen Autoren. Allein die Deutung ist in keinem Fall eine einwandfreie und häufig bloß der Ausdruck eines Bedürfnisses nach Vergleichen und Identifikationen mit bekannten Dingen. Die eingehenden Studien Neukirchs, von Lehmann und Schütze, sowie meine eigenen Beobachtungen konnten einen Unterschied von dem als Fragmentation bezeichneten Vorgang nicht aufdecken. Im Innern von Luftmyzelien, in Bouillonkulturen finden sich dieselben Elemente wieder, welche in ihrer Resistenz gegenüber schädlichen Einflüssen (Hitze, Trockenheit) keine oder keine wesentlichen Unterschiede von den Fragmentationssporen der Lufthyphen zeigen. Diese stellen also nicht besondere Dauerformen dar, wie gewisse Autoren betonen.

Gerade diese zu Sporen zerfallenden „Konidienketten" sind es, welche in Verbindung mit dem Myzelcharakter der Kulturen für Petruschky Beweise darstellen, „daß die Spezies Streptothrix wenigstens den Entwicklungszyklus der echten Hyphomyzeten hat und zwar einfachster Art ohne besondere Gestaltung von Fruchthyphen". Damit schafft er, ganz abgesehen von dieser noch ungelösten Frage, die zahlreichen Beziehungen, welche im Bau und

im biologischen Verhalten zu gewissen noch als Bakterien aufgefaßten Mikroorganismen bestehen, nicht aus dem Wege. Kruse hat sich in Flügges Handbuch am Schlusse einer Besprechung der Morphologie der Streptotricheen folgendermaßen geäußert: „Es kann nach dem Gesagten kaum einem Zweifel unterworfen sein, daß die Ähnlichkeit der Streptotricheen mit den Schimmelpilzen nur eine äußerliche ist, während sie den Bakterien nahe verwandt sind. Besonders die Gruppe der Diphtherie und Tuberkulose kommen hier in Betracht, da bei ihnen gewisse Eigenschaften an die Streptotricheen erinnern. Wir denken an die bei ihnen nach den Autoren mehr oder weniger häufig zur Beobachtung gekommenen verzweigten Formen, ferner an die keuligen Involutionsformen, die körnigen Zerfallprodukte der Bakterien und nicht zuletzt an die Verhältnisse der Pathogenität." Diese aus dem Jahr 1896 stammende Ansicht läßt sich heute noch durch nichts widerlegen. Ein weiteres Vergleichsmoment, die Säurefestigkeit ist in bejahendem Sinne hinzugetreten.

Alle Versuche, die Trichomyzeten bei den echten Hyphomyceten unterzuordnen, sind bis jetzt noch gescheitert, gescheitert daran, daß jene Mikroorganismen in Gestalt und Entwicklung Eigenschaften verraten, welche den höheren Pilzen nicht gemein sind und sie in Beziehung zu niedrigeren Organismen setzen.[1]) Dadurch ist vorläufig ihre Stellung im System als eine Zwischenstufe zwischen Bakterien und echten Pilzen gegeben. Ob man sie als eine besondere Übergangsgruppe der niederen Pilze auffassen, oder ihnen eine vollkommen selbständige Stellung einräumen will, ist eine müßige Streitfrage. Letzteres hätte entschieden den einen Vorzug, daß damit in keiner Weise einer späteren Erkenntnis vorgegriffen würde. Wenn schon der Myzelcharakter der Kulturen, die Fadenbildung, die echte Verzweigung die Bezeichnung als Pilz geradezu aufdrängen, so schließen doch der Mangel einer echten Sporenbildung, der eigenartige Vorgang der Fragmentation eine Zusam-

[1]) Siehe auch den Schluß des Kapitels: Bau und Entwicklung des Pilzes.

menstellung mit den Hyphomyzeten aus. Die systematische Einteilung der Gruppe in Untergruppen und Arten ist zur Zeit nur in weiten Grenzen möglich, da weder die Morphologie noch die Verhältnisse der Pathogenität genügend geklärt sind. Jedenfalls sollten bei einer Einteilung nur solche Merkmale Verwendung finden, welche sicher feststehen und nicht verschiedenen Deutungen unterworfen sind. Dahin gehören vor allem noch die Drusen.

Die Zuziehung klinischer Erscheinungen hat die Systematisierung nur erschwert, da im Verhältnis zwischen Natur des Erregers und seinen pathogenen Äußerungen bisher noch keine einheitlichen Beziehungen sich ergeben haben. Wenn der Bostroemsche und der Wolff-Israelsche Pilz genau gleiche Erscheinungen machen, so ist doch vom botanischen Standpunkte aus eine Vereinigung der beiden in eine Untergruppe nicht zulässig. Dieser Standpunkt allein darf maßgebend sein, soll einmal Einheitlichkeit in diese verworrene Streitfrage kommen. Ich anerkenne Petruschkys Benennung der Gruppe als „Trichomyzeten“; allein statt seiner Einteilung in keulenbildende und nicht keulenbildende Formen würde ich, nach dem Vorgange Silberschmidts, eine Sonderung nach rein botanischen Gesichtspunkten, d. h. auf morphologisch-kultureller Grundlage, vorziehen. Da die Übersicht über die in der ganzen Gruppe vorkommenden Eigenschaften und Merkmale sowie deren Beziehungen und gegenseitiges Verhältnis noch fehlt, oder wenigstens aus dem vorhandenen Tatsachenmaterial nicht genügend erhellt, so hat eine schon jetzt vorgenommene Einordnung sämtlicher bekannter Formen nach einem starren Schema nur geringen Wert, zumal fortwährend Modifikationen und Verschiebungen zu erwarten wären.

Ich möchte darum ein konservatives Verfahren vorschlagen, welches, ohne zu präjudizieren, sich darauf beschränkt, aus der Zahl der gut beschriebenen Formen eine Reihe morphologisch charakterisierter Typen herauszulesen und diese Typen der vergleichenden Untersuchung

der noch wenig bekannten Arten zu Grunde zu legen. Einer weiteren Forschung bliebe es überlassen, diese und vielleicht noch hinzugekommene Typen in ein festes System einzureihen, welches nicht nur die Verhältnisse zu den höheren Pilzen, sondern auch die Beziehungen zu den Tuberkel- und Diphtheriebazillen aufklären wird.

Unter den bekannten Formen lassen sich vom morphologischen Standpunkt aus 2 Haupttypen gegen einander abgrenzen:

I. Typus Actinomyces: Als Wuchsform überwiegt in den Kulturen das Stäbchen; Fäden mit echter Verzweigung kommen in wechselnder Menge vor. Wachstum vorwiegend anaerob bei Bruttemperatur. Entwicklung auf künstlichen Nährböden langsam, wenig ausgiebig.

Standardform: Actinomyces Wolff-Israel.

II. Typus Streptothrix: Wachstum ausschließlich fädig mit reichlichen echten Verzweigungen. Vermehrung durch Fragmentation. Wachstum vorwiegend oder ausschließlich aerob; üppige Entwicklung.

a) Streptothrix mit früher Fragmentation: große Brüchigkeit der stark gekrümmten fragmentierten Fäden, Kulturen locker, hinfällig, dem Nährboden lose aufsitzend.

Standardformen: Str. farcinica (Nocard) Str. verrucosa (Miescher).

b) Streptothrix mit später Fragmentation: Fäden solide, schön wellig verlaufend, Kolonien derb, dem Nährboden fest anhaftend, häufig zu Membranen konfluiert.

Standardformen: Str. bovis (Bostroem), Str. albidoflava (Lachner-Sandoval, Schiota).

Ich habe mit Absicht die beiden Haupttypen verschieden benannt, um die relativ bedeutenden morphologischen Unterschiede, welche zwischen beiden bestehen, zu betonen. Der erste Typus trägt wohl mit Recht den Namen „Actinomyces“, da ihm der zweifellos souveräne Erreger der typischen Aktinomykose angehört. Für den 2. ist der Name „Streptothrix“ seiner Bedeutung nach

ebenfalls am Platz, da er alle Individuen umfaßt, die ausschießlich fädig wachsen und echte Verzweigungen bilden.

Vom klinischen Standpunkt wäre eine Einteilung der Krankheitsbilder nach der Natur der Erreger in „Aktinomykosen“ und „Streptothrichosen“ weniger leicht durchführbar, das gebe ich gerne zu. Der Kliniker diagnostiziert Krankheits-Syndrome und nennt diese mit Namen, ohne immer im Stande zu sein — bei dieser Gruppe von Mykosen wenigstens —, aus dem Bilde der Affektion die genaue Form des Erregers zu erkennen. In vielen Fällen wird diese auch in der Folge verborgen bleiben, da die Isolierung des Parasiten nicht immer gelingt. Ich möchte mich darum in dieser Frage ganz dem Einteilungsprinzip Gougerots anschließen, welches sich unter Verzicht auf die subtilen Fragen der Parasitologie allein auf klinische Momente stützt. G. teilt die durch das Genus Nocardia (= Trichomyzeten) erzeugten Affektionen (Nokardosen) ein in:

1. Aktinomykosen,
2. Myzetome,
3. übrige Nokardosen,
4. noch unbestimmte Krankheitsbilder.

In der 1. Gruppe steht alles, was klinisch der Aktinomykose gleicht, ohne Rücksicht auf den Erreger oder auf die Beschaffenheit der Drusen. Die 2. Gruppe umfaßt nur Affektionen, welche unter dem Bild des Madurafußes verlaufen. Die nächsten Gruppen enthalten die Formen, welche weder der Aktinomykose noch dem Madurafuß gleichen. Die letzte Gruppe endlich stellt eine „groupe d'attente“ vor, in welcher unbestimmte Krankheitsbilder, so das Rosenbachsche Erysipeloid, untergebracht werden.

Gougerots Einteilung basiert auf praktisch opportunistischen Gesichtspunkten und berücksichtigt nur die ganze Gruppe, nicht aber die einzelne Art. Sie ist nichts anderes als der Ausdruck für die vorläufig feststehende Tatsache, daß bei den Trichomyzeten in der Beziehung zwischen Erreger und Krankheitsbild keine erkennbare Gesetzmäßig-

keit besteht. Wenn schon heutzutage mit Recht sich das Bestreben geltend macht, die Deutung und Benennung klinischer Bilder mit ihrer Ätiologie in Einklang zu bringen, so ist das bei dieser Gruppe von Mikroorganismen noch nicht möglich. Aber gerade darum scheint ein vollständiger Verzicht auf die subtilen Details in der Frage nach der Ätiologie besser als alle halbwertigen Kompromisse. Gougerot charakterisiert den Standpunkt des Klinikers mit den treffenden Worten: „Cette détermination de l'espèce du parasite, c'est à dire de la variété de Nocardia, est une satisfaction de l'esprit. En pratique heureusement ce qui importe surtout pour le prognostic et le traitement c'est le diagnostic du groupe."

Therapie.

Die Therapie war in dem vorliegenden Falle von besonderem Interesse, weil sie rein lokal durch chemische Zerstörung des erkrankten Gewebes zum Ziele führte. Pat. war vorher durch 2 Monate hindurch ohne jeden Erfolg mit Jod behandelt worden. Er hatte in der Zeit im ganzen 106 *g* Jodkalium und Jodnatrium stomachal und intravenös erhalten. Die Einzeldose betrug bei der innerlichen Darreichung 0·3 *g* (3 mal täglich), bei der intravenösen Infusion durchschnittlich 4—5 *g* (Maximum 8 *g*) in 1—2 tägigen Intervallen. Die Dosierung mag angesichts der Forderung einzelner Autoren wie Godlee, Poncet und Berard, Tansini, welche massive Dosen bis zu 12 *g* pro die empfehlen (Schlegel), niedrig scheinen, allein mit Rücksicht auf den kachektischen Zustand des an einer schweren Leberzirrhose leidenden Patienten konnte nicht höher gegangen werden.

Das Versagen des Jods ist bei den durch Streptothrix bedingten Mykosen eine regelmäßige Erscheinung. Beim Madurafuß stimmen alle Angaben darin überein. In der Regel mußte zu chirurgischen Eingriffen geschritten werden. Gougerot empfiehlt für die Therapie ein systematisches Vorgehen: Zunächst allgemeine und lokale Jodbehandlung, hierauf unter Fortsetzung der Jodtherapie

lokale Injektionen mit Antiseptizis (Jod, Quecksilber, Arsen); beim Versagen dieser Methoden endlich Übergang zur operativen Behandlung.

Im Hinblick auf die spezifische Wirkung, welche das Pyrogallol auf tuberkulöses Gewebe hat, versuchten wir es, in derselben Weise vorzugehen, wie das beim Lupus und anderen Hautaffektionen üblich ist. Wir applizierten das Mittel in Gelanth mit Resorzin und Salizylsäure zu gleichen Teilen gemengt (Formel siehe oben). Die breiige Masse wurde mit einem Holzstäbchen auf die Stelle aufgetragen und mit etwas Watte überschichtet; hatte sich durch Gewebszerfall eine Kavität gebildet, so wurde deren ganzer Rauminhalt mit dem Mittel gefüllt. Die Wirkung war eine ganz außerordentlich kräftige und hatte dabei durchaus spezifischen Charakter. Es entstanden in ganz kurzer Zeit tiefe Substanzdefekte, welche weit ins Gewebe hineinreichten. Die Behandlung wurde an Ort und Stelle so lange fortgesetzt, bis im Grunde des Geschwüres die verdächtigen, matschen, glasigen, grauroten Granulationen verschwunden waren. Hatten sich harte Schorfe gebildet, so wurden dieselben durch feuchte Umschläge oder mit Pyrogallolsalizylsalben erweicht; wegen starken Schmerzen mußte zuweilen, im ganzen aber recht selten, Morphium gegeben werden. Die Überhäutung der Defekte erfolgte in erstaunlich kurzer Zeit unter Bildung flacher, im Niveau der Hand gelegenen oder leicht eingesunkener, in der Tiefe fixierter Narben.

Die Behandlung mit Pyrogallol war eine recht langwierige und dauerte im ganzen über 5 Monate. Dies ist nicht zu verwundern, wenn man sich vor Augen hält, daß stets nur die sichtbaren Manifestationen der Affektion an den Durchbruchsstellen durch die Haut in Angriff genommen wurden, während unter Umständen in der Tiefe die Ausbreitung teilweise unbehindert weiter ging. Erst nachdem längere Zeit hindurch jede neue Erscheinung auf der Haut im Keime erstickt und weit in die Tiefe hinein zerstört worden war, trat schließlich Heilung ein.

Schlußsätze.

1. In einem Fall von Mycetoma pedis nostras, der klinisch eine Ähnlichkeit mit dem Madurafuß hatte, wurde aus den im Eiter enthaltenen Drusen eine neue pathogene Streptothrix isoliert; ich habe sie „Streptothrix verrucosa" genannt.

2. Die Drusen bestanden aus dicht miteinander verfilzten fragmentierten Fäden, ohne besondere Anordnung und ohne Keulenbildungen.

3. Der in Reinkultur erhaltene Pilz wächst ausschließlich aerob auf allen kohlehydrathaltigen Nährböden und in Bouillon, schlechter auf Serum, gewöhnlichem Agar und Gelatine und bildet krümelige, verruköse, brüchige, leicht vom Nährboden abhebbare Myzelmassen von lachsroter bis ziegelroter Farbe. Die Bildung von Lufthyphen ist nicht konstant und in der Regel auf kleinere oder größere Abschnitte der Kulturoberfläche beschränkt. Morphologisch ist der Pilz charakterisiert durch eine sehr früh die Fäden befallende Fragmentation. Die Folge davon ist eine enorme Brüchigkeit der Myzelien.

Die Fragmentation besteht in einer teilweisen Verdichtung und einem sukzessiven Zerfall des Fadeninhalts in bazilliforme bis kokkoide Gebilde von meist unregelmäßiger Gestalt und Größe, zwischen welchen kürzere oder längere, inhaltsleere, nur aus der Fadenhülle bestehende Fadenstrecken liegen. Die Kontinuität des Fadens bleibt erhalten, wird jedoch bei den geringsten traumatischen Insulten zerstört.

Der Vorgang der Fragmentation ist ge-

kennzeichnet durch die vollständige Regellosigkeit in Bezug auf den zeitlichen Verlauf, die Lokalisation und das Ergebnis; er unterscheidet sich dadurch erheblich von der in streng gesetzmäßiger Weise erfolgenden Sporenbildung bei echten Pilzen. Die Umwandlungserscheinungen in den Lufthyphen können ebenfalls nicht anders als Fragmentation gedeutet werden. Eine Identifikation mit Konidien ist nicht möglich.

Der Pilz ist Gram-positiv und bedingt Ziehl-fest.

4. Auf Kaninchen, Meerschweinchen (?) und Katzen läßt sich der Pilz subkutan übertragen unter Bildung rasch eitrig erweichender, zuweilen auf die Muskulatur übergreifender Granulationstumoren, in denen Pilzdrusen, zuweilen mit eigenartigen, grampositiven Keulenbildungen gefunden wurden. Aus den tierischen Horden ließ sich der Pilz wieder in Reinkultur gewinnen.

5. Die Trichomyzeten sind eine Gruppe von Mikroorganismen, deren morphologische und biologische Eigenschaften sowohl zu den echten Pilzen wie zu den Bakterien Beziehungen verraten und auf eine Zwischenform zwischen diesen beiden Klassen hinzudeuten scheinen. Eine definitive Einteilung im System ist nach den heutigen Kenntnissen noch nicht möglich; jedenfalls ist eine Unterbringung bei den Hyphomyzeten noch nicht genügend berechtigt.

6. Das Kriterium der Kolbenbildung in den Drusen, welches von vielen Autoren bei einer Gruppeneinteilung der Trichomyzeten als maßgebend verwertet wird, hat nur relative Bedeutung, da die Bedingungen, unter welchen Kolben entstehen, weder in Bezug auf die einzelne

Art noch auf die ganze Gruppe genügend bekannt sind. Die Klassifizierung der Trichomyzeten ist darum besser unter Ausschaltung klinischer Momente auf rein morphologisch-kultureller Grundlage vorzunehmen. Da nur eine geringe Zahl von Arten genau beschrieben worden ist und da ferner die Beobachtungen, welche gemacht worden sind, eine subjektiv sehr verschiedene Deutung erfahren haben, über welche noch keine Einigung besteht, so ist heute eine feste Einteilung aller bekannten Arten noch zu verwerfen und die vorläufige Aufstellung botanisch möglichst genau beschriebener Typen vorzuziehen. Durch eine weitere Forschung wird sich das gegenseitige Verhältnis dieser Typen und ihre Verwandtschaft mit höheren und niedrigeren Organismen ergeben.

Literatur.

Affanassiew. Arch. f. ex. Path. u. Pharm. 1869. Bd. 26. Wratsch 1889. Nr. 2. — Babes. Der Madurafuß. Handbuch der pathog. Mikroorganismen. II. Auflage 1913. — Ballingal. Transact. of the med. and phys. Society of Bombay. New Serie II. Bombay 1855. 278. — Bassini, E. Un caso di micetoma del piede, o piede di Madura. Arch. d. science med. XII. 1888. Nr. 15. · v. Baumgarten und Tangl. Jahresb. über die Fortschr. in d. Lehre d. pathog. Mikroorganismen. — Berestnew. Zur Akt.-Frage. Prager med. Wochenschr. 1899. Nr. 49. Berkeley. On the so-called fungus foot disease of India. Med. press. and Circ. 1876. Dec. 6. — Blanchard. Quel nom doit porter le champignon qui produit l'actinomycose? Arch. de parasitol. 1900. p. 193. — Bloch, Br. Über einen Fall von Mycetoma pedis, verursacht durch eine bis jetzt nicht beschriebene Streptothrixart. C. f. S. Ä. 1916. -- Bollinger. Über eine neue Pilzkrankheit beim Rinde. Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1877. Nr. 27. — Bollinger. Über primäre Aktinomykose der Fußwurzelknochen. Münchener med. Wochenschr. 1903. Nr. 1. — Bostroem. Untersuchungen über die Aktinomykose des Menschen. Zieglers Beitr. 1890. Bd. IX. — Bouffard. Pieds de Madura, observés à Djibouti. Annales d'hygien. et de méd. colon. 1902. p. 636. — Bovo. Micosi del piede da Aspergillo. Il Policlinico. 1906. Bd. XIII. — Boyce und Surveyor. Upon the existence of more than one fungus in Madura desease (Mycetoma). Rep. and Procedings of the Royal Soc. LIII. 1893. — Boyce u. Surveyor. The fungus disease of India. Brit. med. Journ. 1894. 22. Sept. — Brault. Mycétome à grains noirs observé en Algérie, isolement du

Madurella mycétomi. Note de Pinoy. Annal. de Dermat. et Syph. Juin 1912. — Brumpt. Les mycétomes. Arch. d. parasitol. T. X. 1906. Bonne bibliographie. — Brumpt. Précis de parasitol. II. édit. 1918. — Caminiti. Über eine neue Streptothrixspezies und die Streptotrichen im allgemeinen. Zentralblatt f. Bakt. Orig. 1907. Bd. XLIV. — Caminiti. Über die allg. Streptothrix-Infektionen unter bes. Betrachtung d. Str.-Pyämie. Zentralbl. f. Bakteriol. Orig. 1912. Bd. LXV. — Casabó, Ruiz D'escripción de un Cladothrix cromogeno. Crónica médico-quirurgica de la Habana N. 18. 1889. Ref. Zentralbl. f. Bakt. 17. — Carter, Vandyke. On the nature of mycetoma or the fungus desease of India. Lancet 1874. — Carter, Vandyke. On mycetoma or the fungus desease of India. London 1874. — Catsaras. Zwei Fälle von Madurafuß in Griechenland. Archiv f. Schiffs- u. Tropen-Hygiene. 16. 1912. p. 462, Chiarolanza. Experimenteller Beitrag zur Biologie einer Streptothrix und Aktinomycesart. Zentralbl. f. Bakt. Orig. 1910. Bd. LIII. — Claypole, Edith. On the classification of the Streptothrix. The Journ. of exper. Med. 1913. Bd. XVII. — Cohn. Untersuchungen über Bakterien. II. p. 85. — Cohn. Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Bd. I. Breslau 1875. p. 141—208. pl. 5 und 6. — Corda. Prachtflora europäischer Schimmelbildungen. Leipzig und Dresden. 1840. p. 23. — Delbanco. Ein amerikanischer Fall von Mycetoma pedis. Eine neue Strahlenpilzart. Festschrift Neumann. 1898. — Delbanco. Eine neue Strahlenpilzarzt, nebst Bemerkungen über Verfettung und hyaline Degeneration. Münch. med. Wochenschrift. 1898. — Dresel. Zur Kenntnis der Aktinomykose. Zieglers Beiträge. Bd. LX. 1914. — Dübendorfer. Zur Pathologie und Histologie des indischen Madurafußes. Arch. f. Derm. u. Syph. 1907. Bd. 88. — Eppinger. Über eine neue pathogene Cladothrix etc. Zieglers Beitr. Bd. IX. 1890. — Fontoynont et Carougeau. Les nodosités juxta articulaires, mycose due au Discomyces carougeaui. Arch. d. paras. XIV. 1910. — Fourlerton and Price Jones. On the general characteristic and pathogenic action of the genus Streptothrix. Trans. of the pathol. Soc. of London. 1902. p. 81. — Fuchs. Über Färbbarkeit der Streptothrichen nach Methoden der Tuberk.-Baz.-Färbung. Zentralbl. f. Bakt. 1902/03. Orig. 33. — Fülleborn. Madurafuß aus Deutsch-Südwestafrika. Inst. für Schiffs- und Tropenhygiene. — Gasperini. Ricerche morfologiche e biologiche sul genere Act.-Harz etc. Annal. d. Ist. d'Igiene sperimentale della R. Università di Roma. 1892. – Gémy et Vincent. Sur une affection du pied non ancore décrite. Annal. d. Derm. et S. 1892. Nr. 5. — Gémy et Vincent. Sur un nouveau cas de „pied de Madura". Ann. d. Derm. et S. 1896. — Gougerot. Oosporoses ou Nocardoses. Gazette des hôpitaux. 1913. Nr. 10 u. 13. — Guéguen. Sur la position systhématique des achorion et des Oospores à mycélium fragmenté. C. r. de la Soc. de biol. 1908. Bd. LXIV. — Haas. Beitrag zur Kenntnis der Aktinomykose. Inaug.-Diss. Zürich. 1905. — Harbitz und Gröndahl. Die Strahlenpilzkrankheit in Norwegen. Zieglers Beiträge. Bd. L. 1911. — Hatch and Childe. A remarcable case of Mycetoma. Lancet. 1894. p. 1271. — Harz. Act. bovis, ein neuer Schimmel in den Geweben des Rindes. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. und vergl. Pathologie. 1878. Bd. V. Suppl. 2. — Hewlett. On actinomykos. of the foot, commonly known as Madura foot. Lancet. 1892. — Hirsch. Handbuch d. histor. u. geogr. Pathol. 2. Aufl. 1896. — Israel, O. Virchows Archiv. Bd. XCV. 1884. — Kämpfer. Amoenitatum exotic. politico-physico-medicar. Fasc. V. Semgo 1712. (Zit. nach Hirsch.) — Kanthak. Madura desease and Actinomycosis. Journ. of Path. and Bact. 1892. Oct. — Kieseritzky und Bornhaupt. Über einige unter dem Bilde der Aktinomykose verlaufenden Affekt. Langenbecks Arch. f. klin. Chir. Bd. LXXVI. 4. 4. — Klemperer. Intravenöse Jodtherapie. Therapie d. Gegenwart. 1915.

3. Heft. — Koch und Stützer. Zur Morphologie und Biologie der Str. Madurae. Zeitschr. f. Hygiene. 1911. Bd. LXIX. — Kruse. Systematik der Streptotrichen, aus „Die Mikroorganismen“ von Flügge. III. Aufl.

Külbs. Ein Fall von Aktinomykose der großen Zehe. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 2. — Lachner-Sandoval. Über Strahlenpilze. Carl Georgi, Bonn. 1898. — Landrieu. Les mycoses oculaires. Thèse de médecine. Paris 1912. — Lehmann und Neumann. Bakteriologische Diagnostik. 5. Auflage. 1912. — Liboureux. Contribution à l'étude du pied de Madura; une trophonevrose. Thèse de Bordeaux. 1887. — Lignières et Spitz. Aktinobacillose. Revista de la Sociedad Medica Argentina. Buenos Aires, 1902 und Bulletin de la Soc. centrale de médic. vétérinaire, 1902. — Lignières et Spitz. Contribution à l'étude, à la classification et à la nomenclature des affection connus sous le nom d'Actinomycose. C. f. Bact. Orig. 1904. Bd. XXXV. — Lindenberg. Un nouveau mycétome. Arch. d. parasitol. 1909. Bd. XIII. — Macé. Sur les caractères de culture du Cladothrix dichotoma. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. Bd. CVI. 1888. — Magrou. Sur la botryomycose expérimentale. C. r. Soc. d. biol. févr. 1911. — Maitland. Mycétome de la paroi abdominale. Annal. d. Dermat. et S. 1898. — Milian. Actinomycose de la plante du pied. Annal. de Dermatol. et Syph. 1905. — Miquel. Les organismes vivants de l'atmosphère. Paris 1883. — Musgrave et Clegg. The etiolog. of mycetoma. Philippine Journ. of Science. II. 1907. — Nakayama. Impfversuche mit Act. asteroides. Arch. f. Hyg. 1906. Bd. LVIII. — Neukirch. Über Aktinomyzeten. Ludolf Beust, Straßburg 1902. — Nicolle. Annal. de l'Institut Pasteur 1895. — Nicolle et Pinoy. Un cas de mycétome d'origine aspergillaire, observé en Tunisie. Arch. de Parasitol. 1906. Bd. X. — Nicolle et Pinoy. Un cas de mycétome à grains noirs. Bull. Soc. de pathol. exotique 1908. Bd I. — Nocard. Le Farcin du boeuf à la Quadeloupe, connu sous le nom de farcin. Annales de l'Institut Pasteur 1888. Bd. II. — Nocard. Actinobacillose de la langue. Réc. de méd. vét. 1902. — Oppenheim. Die pathologische Anatomie des ind. Madurafußes. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1904. Bd. LXXVI. — Perroncito. Osteosarcoma della mascella anteriore etc. Enciclopedia agraria ital. de Cantain. I. 3. 1875. — Petruschky. Die pathogenen Trichomyzeten und Trichobakterien. Handb. f. pathol. Mikroorganismen. 2. Aufl. 1913. — Pinoy. Actinomycoses et Mycétomes. Bulletin de l'Instit. Pasteur 1913. Bd. XI. — Poncet und Bérard. Münchner mediz. Wochenschr. 1900 p. 815. — Ponfick. Die Aktinomykose des Menschen, eine neue Infektionskrankheit. Berlin 1882. — Ravaut et Pinoy. Sur une nouvelle forme de Discomycose cutanée. Ann. de Derm. et de Syph. 1909. Bd. X. — Raynaud. Pied de Madura. Traité pratique derm. Paris 1902. — Rivolta. Del cosi detto farcino e moccio dei bovini etc. Giornale di Anat., Fisiol. e Pathol. degli animali 1875. Bd. VII. — Rivolta. Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin 1879. Bd. V. — Roger. Les Oosporoses. Presse médicale 1909. — Roger et Bory. Les Oosporoses I, étude clinique. Arch. d. méd. expér. 1909. Bd. XXI. — Roger et Sartory. Les Oosporoses II, étude mycologique. Arch. d. méd. expér. 1909. Bd. XXI. — Rossi Doria. Su di alcune specie de Streptothrix. Annal. de l'Institut d'Igiene. Roma 1891. — Saccardo. Sylloge fungorum. Bd. IV und VIII (von de Toni und Trévisan redigiert). — Sanfelice. Über die pathogene Wirkung einiger Streptothrixarten. C. f. Bakt. Orig. Bd. XXXVI. — Sartory. Sur les caractéristiques du genre Oospora et son extension dans l'état actuel de nos connaissances. Presse médicale 1910. Bibliographie. — Sauvageau et Radais. Sur le genre Oospora. Ann. d. l'Institut Pasteur. 1892. Bd. VI. — Schlegel. Aktinomykose. Handbuch der pathogen. Mikroorganismen. 2. Auflage. 1913. Bd. V. — Schiota. Beitrag zur Kenntnis der mensch-



lichen Aktinomykose. Zeitschrift f. Chir. 1909. Bd. CI. — Schmincke. Demonstration einer unter dem Bilde des sog. Madurafußes verlaufenden Fußerkrankung. Verh. d. Deutschen Pathol. Gesellsch. 1910. p. 202. — Silberschmidt. Über Aktinomykose. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXXVII. 1901. — Smyth. Mycétome du cou. — Tansini. Behandlung der Aktinomykose. Münchener mediz. Wochenschr. 1900. — Tarozzi. Ein Fall von Aktinomykose des Fußes. Arch. Scienze med. Bd. XXXIII. 1909. — Thiroux et Pelletier. Mycétome à grains rouges de la paroi thoracique. Bull. d. l. soc. Path. exotique 1912. Bd. V. — Tusini. Ueber die Aktinomykose des Fußes. Langenbecks Arch. f. klin. Chir. 1900. Bd. LXII. — Unna. Handbuch der Histopathologie der Hautkrankheiten. 1894. — Unna. Aktinomykose und Madurafuß. Deutsche Medizinalztg. 1897. — Unna und Delbanco. Beiträge zur Anatomie des indischen Madurafußes. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. 1900. Bd. XXXI. — Vincent. Étude sur le parasite du „Pied de Madura". Annal. de l'Institut Pasteur. 1894. Bd. III. — Wallroth. Flora Cryptogamica Germaniae. Nürnberg 1833. Bd. IV. — Winter. Die Pilze in Rabenhorts Kryptogamenflora. Leipzig 1884. — Wolff, Max. Über Erzeugung von Impfaktinomykose mittelst Kulturen des Strahlenpilzes. Berliner klin. Woch. 1890. — Wolff und Israel. Über Reinkulturen der Aktinomykose und seine Übertragbarkeit auf Tiere. Virchows Arch. 1891. Bd. CXXVI. — Wright. The histology of the mikroorganism of actin. Publicat. of the Massachusetts General Hospital. Boston. Bd. I. 1905. — Zopf. Die Spaltpilze. III. Aufl. Breslau 1885. — Zupnick. Prager med. Woch. 1902.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XX—XXV.

Taf. XX. Mycetoma pedis, eigener Fall. Ansicht des Fußes beim Spitaleintritt.

Taf. XXI. Die Fig. 2—5 stellen photographische Aufnahmen von Kulturen auf Traubenzuckeragar (Objektträgerkulturen) vor. Zeiß Obj. DD, Okul. 2, Tubuslänge 160.

Fig. 2. Kultur 48 Stunden nach der Impfung.

Fig. 3. Kultur am 3. Tage. Im Zentrum der Kolonie beginnt die Entwicklung des Luftmyzels.

Fig. 4 und 5. Peripheres Oberflächenmyzel einer 7 und 10 Tage alten Kultur aus zarten, reich verzweigten Fäden bestehend; die dichten dunklen Massen entsprechen dem über das Niveau des Nährbodens emporwachsenden Luftmyzels.

Fig. 6. Kultur im hängenden Bouillontropfen, 6 Wochen alt, Zeiß Obj. A, Ok. 4, Tub. 180. Periphere Kolonien, in Bau und Aussehen den Kolonien auf festen Nährböden gleichend.

Taf. XXII. Kulturen auf festen Nährböden.

Fig. 7. Kultur auf Maltoseagar, 4 Wochen alt, man sieht deutlich neben roten pleomorphe weiße Elemente.

Fig. 8. Kultur auf Maltoseagar, 3 Monate alt, kompakter Haufe, durch sein Gefüge aus roten und weißen Elementen an Vogelmist erinnernd.

Fig. 9. Kultur auf Glyzerinagar, 4 Wochen alt; dichte, körnig verruköse Massen ohne Bildung von Lufthyphen.

Fig. 10. Kultur auf Kartoffel, 4 Wochen alt; im oberen ausgetrockneten Teil grau-weißer, mörtelartiger Belag, im unteren hochgetürmter Körnerhaufe.

Fig. 11. Rein weiße Kultur auf Maltoseagar, 6 Wochen alt, reich gefurchte weiße Membran mit intensiv weißem Saum; nach Abstreifen mit dem Platinspatel tritt deutlich die rote Farbe hervor.

Fig. 12. Rein rote Kultur, 4 Wochen alt, zu krümeligen, regenwurmkotartigen Haufen angewachsen.

Taf. XXIII. Zeichnungen nach Präparaten im hängenden Tropfen. Zeiß Obj. $\frac{1''}{12}$, Okul. 4. Tub. 160.

Fig. 13—21. Elemente aus Kulturen im hängenden Bouillontropfen.

Fig. 13. Präparat unmittelbar nach der Impfung; man sieht stark lichtbrechende kokkoide Granula einzeln, zu Stäbchen oder kurzen Fadenfragmenten vereinigt.

Fig. 14. Präparat 48 Stunden nach der Impfung. Aus den deutlich angeschwollenen Fragmentationssporen sprossen zarte, homogene Fäden hervor, welche zuweilen kleinste, stärker lichtbrechende Granula enthalten.

Fig. 15. Präparat nach 72 Stunden. Auftreten der ersten Verzweigungen.

Fig. 16. Präparat am 8. Tage, sehr langsames Wachstum, die Fäden sind immer noch homogen, Verzweigungen reichlicher.

Fig. 17. Myzelfaden einer 3 Wochen alten, randständigen Kolonie. Beginn der Fragmentation; der Fadenquerschnitt verbreitert, der Inhalt zeigt unscharf begrenzte, stärker lichtbrechende Partien. An 2 Stellen Seitenastbildung.

Fig. 18. Derselbe Faden 24 Stunden später. Der Faden zeigt eine stärkere Krümmung. Die dunkel lichtbrechenden Partien haben sich teilweise schärfer abgegrenzt, bilden runde bis bazilliforme Glieder. Das Wachstum des Fadens schreitet fort, hantelförmige Einschnürungen an den Fragmentationssporen als Beginn eines Teilungsvorganges. Die Entwicklung der Seitenwände aus den Sporen ist deutlich ersichtlich.

Fig. 19. Derselbe Faden nach 48 Stunden. Wachstum noch weiter fortgeschritten.

Fig. 20. Fragmentationsvorgänge an Fadenelementen im Innern des Bouillontropfens. Fadenquerschnitt zwischen den einzelnen Granula oft stark eingeschnürt, einige Elemente besonders groß. Fragmentation zuweilen ganz ungleichmäßig.

Fig. 21. Doppelt konturierte Lufthyphe einer randständigen Kolonie, aus dem Tropfen in die Luft hinausragend.

Fig. 22. Elemente einer 3 Wochen alten Bouillonkultur (Grund): *a*) Homogene verzweigte Fäden. *b*) Stark gewundene, zu dichten Myzelballen verklumpte Fäden. *a*) und *b*) mit mächtigen Anschwellungen. *c*) Fragmentierte Fäden und Trümmer von solchen.

Fig. 23. Elemente einer 3 Monate alten Bouillonkultur (Grund).



fast ausschließlich aus fragmentierten Fäden und Trümmern von solchen bestehend.

Taf. XXIV.

Fig. 24. Druse aus einem Schnittpräparat beim Menschen, Zeiß, Obj. 1/12". Ok. 4. Tub. 160. Färbung nach Gram-Eosin.

Fig. 25. Kleineres Knötchen aus einem Schnittpräparate beim Menschen mit lockerer bindegeweblicher Kapsel (Zeiß Obj. DD, Ok. 2). Färbung mit Hämalaun-Eosin. In nächster Nähe der Druse epithelioide Zellen und Riesenzellen, um die Druse herum Leukozyten.

Taf. XXV.

Fig. 26. Granulationsherd im Kaninchenmuskel (Fall 6), Färbung mit Hämalaun-Eosin. (Zeiß Obj. A. Ok. 2.) In den Eiterhöhlen sieht man mehrere Drusen, an der Peripherie ein noch nicht abgekapselter, aus epithelioiden Zellen, Leukozyten und Plasmazellen bestehender Knoten.

Fig. 27. Druse aus einem Schnittpräparat beim Kaninchen (Fall 6). (Zeiß Obj. $\frac{1''}{12}$, Okul. 2. Tub. 180.) Färbung nach Gram, ohne Gegenfärbung. Im Innern der Druse einzelne gekörnte Fäden, am Rande Keulenbildungen.



Begründet von H. Auspitz und F. J. Pick.

Originale.

Archiv
für
Dermatologie und Syphilis.

Unter Mitwirkung von

und in Gemeinschaft mit

herausgegeben von

J. Jadassohn, Breslau und W. Pick, Wien.



CXXIV. BAND, 3. HEFT.
Mit neun Tafeln.

Wien und **Leipzig.**
Wilhelm Braumüller,
k. k. Universitäts-Verlagsbuchhandlung (G. m. b. H.).
1917.

September 1917.

Hiezu eine Beilage der Firma E. Merck, Darmstadt, über „Choleval".

Inhalt.

Seite

Vom Archiv für Dermatologie und Syphilis erscheinen jährlich 2—3 Bände zum Preise von je M. 40.— = K 48.—. Der Originalteil erscheint in zwangloser Folge, der Referatenteil allmonatlich in Heften von wechselndem Umfang. 72 Bogen bilden einen Band. Kostspielige Tafeln werden einem Bogen gleich berechnet.

In allen Redaktionsangelegenheiten wolle man sich an Geheimrat Jadassohn (Breslau XVI, Maxstrasse 1) oder Privatdozent Dr. Walther Pick (Wien I., Plankengasse 6) wenden.

Die im Archiv erscheinenden Tafeln werden auch in losen Exemplaren für Projektionszwecke zum Preise von 10—20 Pf. pro Tafel im Abonnement abgegeben. Bestellungen durch die Verlagshandlung Wilhelm Braumüller, Wien VIII., Wickenburggasse 13.

Aus der Königl. Univ.-Klinik für Hautkrankheiten in Kiel.
(Direktor: Prof. Dr. Klingmüller — z. Zt. im Felde.)

Reinduratio, Reinfektio, Superinfektio und chankriforme Papeln bei Lues.

Von **F. Hell,**
Oberarzt der Klinik.

Die alte, durch die Autorität eines Ricord besonders gestützte Lehre, daß die Syphilis nur einmal auf den Menschen übertragen werden könne, wurde zum ersten Male stark erschüttert, als, wenn auch nur in ganz vereinzelter Zahl, Beispiele einer offensichtlichen zweimaligen Infektion bekannt wurden. Seitdem sind zur Klärung dieser Frage von der Reinfektion bei Syphilis, die im wesentlichen eine Frage der Immunitätsverhältnisse bei Syphilis bildet, zahlreiche Tierexperimente angestellt, vor allem von Neisser (1) und seinen Schülern auf Batavia, sowie von Landsteiner und Finger (2). Besonders brennend wurde die Frage der Reinfektion in den letzten Jahren, als unter der modernen Salvarsantherapie im Gegensatz zu den sehr spärlichen Reinfektionen z. Zt. der reinen Quecksilberbehandlung plötzlich eine recht große Zahl von Reinfektionen bekannt gegeben wurde. Für die Salvarsanfrage waren diese Fälle nebenbei von ausschlaggebender Bedeutung, weil ihr Vorkommen als sicherster Beweis für die Möglichkeit einer schnellen und vollkommenen Ausheilung einer großen Zahl von Syphilisfällen angesehen wurde. Leider fiel man jedoch jetzt im Gegensatz zu dem früheren Skeptizismus vielfach ins Gegenteil, und so vermag heute mancher der als Reinfektion bekannt gegebenen Fälle einer einigermaßen kritischen Betrachtung nicht mehr Stand zu halten. In einer ausführlichen Arbeit hat kürzlich Benario (3) sämtliche Reinfektionen der Salvarsanperiode gesammelt und sie entsprechend ihrer Wahrscheinlichkeit



als echte Reinfektionen zusammengestellt. Hierbei zeigte sich, daß häufig Krankheitsformen als frischer Primäraffekt aufgefaßt wurden, die allerdings in ihrem klinischen Charakter eine große Ähnlichkeit mit einer frischen Sklerose besitzen, aber doch nicht einwandsfrei sämtliche Bedingungen hierfür erfüllen.

Fragen wir uns nun zunächst, welches die Bedingungen einer echten Reinfektion sind. Mit dem Wort **Reinfectio,** d. h. Neuinfektion, also Ansteckung mit Syphilis zum zweiten Male, ist schon gesagt, daß wir den Nachweis einer ersten Syphilis und einer abermaligen sicheren Infektion mit Syphilis erbringen müssen. Es müssen also folgende Bedingungen erfüllt sein:

Die erste Lues muß sicher feststehen. Hier genügen natürlich nicht anamnestische Angaben des Kranken, sondern die Krankheit muß durch einen zuverlässigen Arzt, am liebsten durch den gleichen Arzt, der die zweite Infektion beobachtete, sichergestellt sein.

Bei der zweiten Infektion genügt nun wegen der Ähnlichkeit gleichartiger Bilder nicht etwa die bloße Anwesenheit eines klinisch sicheren Schankers (mit oder ohne Spirochaeten) bzw. eine positive W.-R., da diese Symptome auch noch von der ersten Infektion herrühren können. Es darf vielmehr von der ersten Syphilis kein Symptom, weder klinisch noch serologisch, noch im Liquor (soweit die Liquorerkrankung für Lues beweisend ist) mehr nachweisbar sein. Am besten ist es, wenn diese Rezidivfreiheit noch kurz vor der zweiten Infektion festgestellt wurde. Ein bestimmter Zeitraum zwischen erster und zweiter Infektion braucht nicht innegehalten zu werden. Da wir jedoch soeben als Voraussetzung der Reinfektion die Ausheilung der ersten Syphilis angegeben haben, liegt es in der Natur der Sache, daß praktisch zwischen erster und zweiter Infektion ein Zeitraum von mehreren Monaten oder Jahren vorhanden ist, da im allgemeinen mit der größeren Zeitdauer auch die Ausheilung der Syphilis an Wahrscheinlichkeit gewinnt.

Die Neuinfektion selbst muß nun denselben Ver-



lauf nehmen wie eine normale syphilitische Infektion, also folgende Voraussetzungen erfüllen:

1. Die Möglichkeit einer luetischen Infektion muß bestanden haben. Doch halte ich es nicht für richtig, auf diesen Punkt so viel Gewicht zu legen, wie es von anderer Seite z. B. auch von Benario geschehen ist, da die Infektion ohne Wissen des Kranken erfolgt sein kann, oder auch die diesbezüglichen Angaben des Kranken nicht immer als zuverlässig anzusehen sind.

2. Nach der üblichen Latenz muß ein klinisch einwandsfreier und durch den Spirochaetennachweis gesicherter, neuer Primäraffekt auftreten und zwar an einer anderen Stelle als der erste Primäraffekt, weil sich sonst die Möglichkeit einer Verwechselung mit einer Verhärtung des alten Primäraffekts (Reinduration) nicht ausschließen läßt.

3. Innerhalb der üblichen Zeit Anschwellung der regionären Drüsen in typischer Form.

4. Innerhalb der normalen Latenz Umschlagen der vorher negativen in die positive W.-R.

5. Auftreten eines typischen Erstlings-Exanthems.

Die genannten Forderungen sind bereits früher von verschiedenen Autoren (17, 27, 30, 38, 40) aufgestellt, wobei von dieser oder jener Seite der eine oder andere Punkt als besonders wichtig hervorgehoben wurde. Wenn sie hier sämtlich noch einmal wiedergegeben sind, so ist es geschehen, weil diese Punkte, wie wir später sehen werden, in differentialdiagnostischer Hinsicht sehr wichtig sind. Wir müssen bei den einzelnen Punkten natürlich dieselben Abweichungen zulassen, wie bei einer gewöhnlichen syphilitischen Infektion: die erste Inkubation und die regionäre Lymphdrüsenschwellung können unter Umständen einmal nicht ganz typisch sein. Und ebenso wie bei der Erstinfektion kann auch bei der Reinfektion das Verhalten der Wassermannschen Reaktion einmal



außergewöhnlich sein. Und schließlich, was sehr wichtig ist, das Auftreten der typischen Sekundaria: wir wissen sehr wohl, daß nach der Erstlingsinfektion das Exanthem auch einmal atypisch sein z. B. nur wenige atypische Papeln aufweisen kann, ja wir wollen auch gern bedenken, daß die Sekundaria gelegentlich so spärlich auftritt und von so kurzer Dauer ist, daß sie nicht beobachtet wird, oder daß die wohl immer vorhandene Hautreaktion so unscheinbar ist, daß sie klinisch nicht wahrgenommen werden kann. Aber alle diese Einschränkungen sind Ausnahmen, ja meistens ganz außergewöhnliche Ausnahmen.[1]) Mir scheint es daher nicht angängig zu sein, wenn man zum Beweis von etwas Positivem d. h. der Reinfektion mehrere der genannten Ausnahmen als zulässig gelten läßt, zumal alsdann die Unterscheidung von differentialdiagnostisch wichtigen Krankheitsbildern nicht mehr möglich ist. Weil man nun praktisch den Verlauf der Lues nur selten so beobachten kann, daß sämtliche Forderungen restlos erfüllt sind, wird man in einer großen Anzahl von Fällen nicht sicher entscheiden können, ob ein bestimmter Fall, der sehr wohl eine Reinfektion sein kann, nun auch sicher eine Reinfektion ist. Will man aber einen Fall von absolut sicherer Reinfektion als solchen hervorheben, dann müssen nach unserem Dafürhalten die genannten Forderungen erfüllt und sämtliche in Frage kommenden ähnlichen Krankheitsbilder auszuschließen sein.

Da es nicht in unserer Absicht liegt, in unserer Betrachtung das Hauptgewicht auf die Reinfektion zu legen, seien hier von den bei uns beobachteten Reinfektionen nur wenige, dafür aber einwandsfreie Fälle wiedergegeben.

Fall 1. B. Th., 28 J., I. Lues. Inf. August-September 1909.

15./X. 1909. Typischer Primäraffekt an der Glans links und dem inneren Präputialblatt. Drüsen positiv, W.-R. positiv, noch kein Exanthem,

---

[1]) Dieser Standpunkt wird nicht allgemein anerkannt. Wenn jedoch Stern meint (D. m. W. 1914, N. 7—9), daß nichtweniger als 50% aller Infektionen ohne Sekundaria verläuft, so muß man diesen ungeheuerlichen Zahlen entgegen halten, daß die älteren Kliniker, die vor der Spirochaeten- und Wassermannzeit im allgemeinen etwas sorgfältiger auf die Sekundaria achteten, als es heute meist geschieht, solche Befunde nicht erhoben haben.

15./X.—26./XI. 1909. 6 mal 0·05 Kalomel und 6 mal 0·075 graues Öl. Die folgende Zeit frei von Symptomen.

8./I. 1911. W.-R. negativ, keine Symptome von Lues, nur ganz leichte Schwellung einiger Nackendrüsen.

II. Lues. Inf. 3.—6./I. 1911 (von der Ehefrau, die von der frischen Lues ihres Mannes im Oktober 1909 nachweisbar infiziert wurde, im Januar 1910 ein kongenital luetisches Kind zur Welt brachte, eine Kalomelkur durchmachte und jetzt Plaques auf den Tonsillen und massenhafte breite Kondylome am Anus und auf den großen Labien hatte). Nach 14 Tagen wurde an der Glans rechts eine allmählich größer werdende Wunde bemerkt.

28./II. 1911. An der Glans rechts typisches Ulcus durum. Spirochaeten + + (an der Glans links Narbe des früheren Primäraffekts erkennbar), typische rechtsseitige Leistendrüsenschwellung, seit 14 Tagen bestehend. Beginnende allgemeine Drüsenschwellung. W.-R. positiv.

5./III. 1911. Beginnendes Exanthem.

8./III. 1911. Typisches, dichtstehendes makulo-papulöses Exanthem. Allgemein ausgebildete, indolente Drüsenschwellung.

Fall 2. M. S., 37. J. I. Lues: Inf. Anfang März 1915, extramatrimoniell 3 Wochen später Primäraffekt bemerkt.

1./V. 1915. Am linken inneren Präputialblatt neben dem Frenulum pfennigstückgroßer typischer Primäraffekt. Spirochaeten positiv, Drüsen positiv, W.-R. positiv. Beginnendes makulöses Exanthem.

Lumbalpunktion: Druck: 130 — 10 *ccm* — 90.
Lymphoz.: 5.
Nonne: —
$MgSO_4$: —
Nissl: 4.
W.-R.: —

1./V.—26./VI. 1915. 7 mal Salvarsan (2·2 *g*) und 12 mal 0·05 Kalomel

26./VI. 1915. W.-R. negativ.

17./IX. 1915. W.-R. negativ, keine Symptome von Lues.

II. Lues: Inf. 13./IX. 1915 von Ehefrau (die einzige Kohabitation in den letzten 5 Monaten. Ehefrau ist nachweisbar zwischen 25. und 27, April 1915 vom Manne infiziert, bekam Juni 1915 Halsschmerzen, August 1915 Haarausfall, September 1915 wunde Stellen ad genitale und hatte bei der Untersuchung Mitte September 1915 Papeln an Mundwinkeln Plaques auf den Tonsillen, Kondyl. lat. ad genit. et anum).

5./X. 1915. Eine seit 5 Tagen bestehende, jetzt erbsengroße indurierte Erosion mit reinem Grund und zahlreichen Spirochaeten. Am oberen inneren Präputialblatt. Die Narbe des früheren Primäraffektes ist links vom Frenulum erkennbar. W.-R. negativ.

14./X. 1915. Ulkus größer, Induration stärker, Lichtbild des Primär affekts, linke Leistendrüsen typisch, W.-R. negativ.

21./X. 1915. Ulkus unverändert.

Lumbalpunktion: Druck: 150 — 7 *ccm* — 110.



Lymphoz.: 3.
Nonne: negativ.
$MgSO_4$: negativ.
Nissl: 3.
W.-R.: negativ.

24./X. 1915. W.-R. fraglich.

29./X. 1915. W.-R. positiv, auf P. A. Kalomelpulver.

9./XI. 1915. W.-R. positiv, keine Lues II, P. A. geht zurück.

12. u. 13./XI. 1915. Fragliche Makeln am vorderen und seitlichen Stamm.

15./XI. 1915. Deutliches, dichtstehendes makulöses Exanthem an Stamm und angrenzenden Extremitäten, besonders Brust und Bauch.

16./XI. 1915—14./I. 1916. 13 mal 0.3 Salvarsan, 15 mal 0·05 Kalomel.

7./XII. 1915, 17./XII. 1915, 7./I. 1916. 18./I. 1916. W.-R. negativ.

Fall 3. F. D., 28 J. I. Lues: Inf. 7./VII. 1910.

4./VIII. 1910 P. A. im Sulc. coron., Spiroch. positiv. W.-R. negativ Salvarsan 0·5 intramuskulär.

25./XI. 1910. Exanth. mac. papul. am ganzen Körper. Infiltrat von der Salvarsaninjektion. W.-R. positiv.

29./XI. 1910. Salvarsan 2 mal 0·3 intramuskulär (Intraskapulargegend).

10./I. 1911. W.-R. positiv.

13./I. 1911 u. 20./I. 1911. je eine Kalomelinjektion je 0·05.

14./III. 1911. W.-R. fraglich.

23./X. 1911. Iridocyclitis luetica. W.-R. positiv. Oktober bis Dezember 1911. 4 mal 0·4 Salvarsan intravenös, 10 mal Kalomel 0·05.

Juli 1913. W.-R. negativ.

II. Lues: Inf. ca. 22./VI. 1914. Schanker 10./VII. 1914. 13./VII. 1914. Narbe des früheren P. A. deutlich. Auf entgegengesetzter Seite des Sulc. coron. erbsengroße, typische Sklerose, oberflächlich erodiert. Spirochaeten + + +. Regionäre Leistendrüsen etwas vergrößert. Die übrigen Drüsen o. B.

14./VII. 1914, 21./VII. 1914, 24./VII. 1914 W.-R. negativ.

28./VII. 1914. Hg-Pflaster lokal auf P. A. Regionäre Drüsen typisch. Keine Lues II. W.-R. kl. K. (— ?)

7./VIII. 1914. W.-R. gr. K. (+ ?). Keine Lues II.

15./IX. 1914. W.-R. positiv.

5./X. 1914. Ein vor 8 Tagen aufgetretenes, jetzt dicht stehendes makulöses Exanthem am Stamm, Plaques auf den Tonsillen.

16./X. 1914. Lumbalpunktion: Druck: 195 — 10 *ccm* — 135,
Lymphoz.: 4.
Nonne: negativ (?).
$MgSO_4$: negativ.
Nissl: $2^1/_2$.
W.-R.: —.



18./X. 1914—19./I. 1915. 10 mal Salvarsan = 3,6, 13 mal Kalomel je 0·05.

8./II. 1915. W.-R. negativ.

Fall 4. G. B., 23 J. I. Lues: Inf. Anfang—Mitte Dezember 1912.

Mitte Januar 1913 P. A. im Sulc. coron. Nur Lokalbehandlung.

7./III. 1913. Vom Primäraffekt derbe Narbe im Sulc. coron. Plaques (?) auf den Tonsillen.

28./III. 1913. W.-R. positiv.

5./IV.—22./IV. 1913. 5 mal 0·4 Salvarsan intravenös.

25./IV 1913. W.-R. negativ.

29./IV.—20./VI. 1913. 12 mal Kalomel je 0·05.

24./VI. 1913, 1./VII. 1913, 15./VII. 1913, 16./VIII. 1913, 18./I. 1914. W.-R. negativ.

2. Lues: Inf. 12. oder 13./XII. 1913. Schanker etwa 12./I. 1914.

26./I. 1914. Am linken inneren Präputialblatt über erbsengroßes, scharf begrenztes, flaches induriertes Ulkus, fern von der noch erkennbaren Narbe des früheren P. A. Spiroch. positiv. Regionäre Drüsen typisch, andere Drüsen o. B.

18./I. 1914. W.-R. —, —, —.

27./I. 1914. W.-R. —, ?, ?.

30./I. 1914. W.-R. fraglich.

3./II. 1914. W.-R. fraglich. Auf P. A. Kalomelpulver.

14./II. 1914, 17./II. 1914, 24./II. 1914, 3./III. 1914. W.-R. positiv. Keine Symptome von Lues II.

10./III. 1914. Undeutliches makulöses Exanthem.

20./III. 1914. Am ganzen Stamm und den angrenzenden Teilen der Extremitäten ein deutliches, disseminiertes makulöses Exanthem, Allgemeine indolente Drüsenschwellung.

22./III. 1914. Lumbalpunktion: Druck: 140 — 7 *ccm* — 115.
Lymphoz.: 3.
Nonne: negativ.
$MgSO_4$: negativ.
Nissl: 2.
W.-R.: negativ.

Die hier gebrachten Fälle zeigen die von uns für eine Reinfektion gestellten Forderungen sämtlich so vollkommen, daß ein Hinweis hierauf eine ausführliche Besprechung überflüssig macht. Nur Fall 1[1]) und Fall 2 zeigen eine Besonderheit. Sie stellen zunächst, wie auch die übrigen Fälle, eine einwandsfreie Reinfektion dar. Sodann aber beweisen sie, worauf auch schon Bering (4) hin-

[1]) Dieser Fall ist bereits früher von Bering bekannt gegeben worden.

gewiesen hat, daß es möglich ist, daß ein Mann, der seine Lues auf die Ehefrau übertragen hat, nachdem er inzwischen von seiner Lues geheilt ist, von seiner Ehefrau mit seiner eigenen Lues zum zweiten Mal infiziert wird.

Es wirft ein deutliches Licht auf die bisher recht verschiedenartigen Anschauungen der einzelnen Autoren, wenn wir sehen, daß trotz des in jeder Weise einwandsfreien Bildes von Fall 1 doch noch andere Auffassungen laut geworden sind. So vertritt Fribоes den Standpunkt, daß es sehr wohl möglich ist, daß es sich hier nicht um eine Reinfektion, sondern „lediglich um ein zeitliches Zusammentreffen von Koitus mit syphilitischer Person und Auftreten eines Solitärsekundäraffektes handelt". Und dabei liegt doch tatsächlich hier der ganze Sachverhalt so klar, daß man überhaupt jeglichen Nachweis einer Reinfektion aufgeben muß, wenn man nicht diesen Fall als bewiesen ansehen will.

Wenden wir uns nun dem am leichtesten mit einer Reinfektion zu verwechselnden Krankheitsbild der **Reinduration** zu. Unter Reinduration, auch Schankerredux, Syphilomaschankriforme (13), Repullulatio (35) oder Chankróid (29) genannt, verstehen wir eine Verhärtung an der Stelle eines früheren Primäraffektes bzw. seiner nächsten Umgebung, soweit diese bakteriologisch oder histologisch noch zum Gebiet des Primäraffektes gehört.[1]) Die Stelle des Primäraffektes zeigt vor der Reinduration palpatorisch meist noch eine gewisse narbige Verhärtung, oder ein geringfügiges Infiltrat. Doch können diese Erscheinungen (entgegen der Ansicht von Lipschütz) (5) in seltenen Fällen auch völlig fehlen und der klinische Befund vollkommen normal erscheinen.[2]) Allerdings würden auch dann histologisch natürlich noch die narbigen Reste des früheren Primäraffektes nachweisbar sein. Nach vollendeter Ausbildung hat die Reinduration klinisch meist eine täuschende Ähnlichkeit mit einer frischen syphilitischen Sklerose.

---

[1]) Dies ist die „Reinduration accessoire" oder die „Reinduration de voisinage" von Fournier. cf. H. v. Zeissl (35) p. 350.

[2]) cf. Kopp (18), p. 239 und 240.

Wer jedoch Gelegenheit hat, die Entwicklung zu beobachten, sieht, daß hierin fast stets ein charakteristischer Unterschied wahrnehmbar ist: während sich nämlich beim Primäraffekt zuerst eine Papel von zunächst nicht durchweg harter Konsistenz und bald darauf eine Erosion oder Exulzeration, und oft erst nach einer Reihe von Tagen eine Induration zu bilden pflegt, spielt sich bei der Reinduration der umgekehrte Vorgang ab. Hier entsteht zunächst in einer gewissen Tiefe des Gewebes eine Verhärtung. Diese pflanzt sich — oft erst allmählich — nach der Oberfläche hin fort und bildet nun einen harten Knoten, der in diesem Stadium eventuell auch oberflächlich erodieren kann, doch nur ganz selten exulzeriert. Doch verdient es hervorgehoben zu werden, daß oft die Reinduration schneller verschwindet als der Primäraffekt und unter Umständen öfter rezidivieren kann. Jedenfalls sehen wir, daß trotz des grundverschiedenen Entwicklungsganges das fertige klinische Bild völlig das Gleiche sein kann wie das des Primäraffektes.

Über die Ursache der Entstehung einer Reinduration war bisher nicht viel bekannt. Öfters sahen wir eine Reinduration im Anschluß an eine Kohabitation auftreten.[1]) In diesen Fällen, zumal wenn es sich um einen suspekten Koitus handelt, und der Zeitpunkt der Entstehung der Reinduration mit der Inkubation eines Primäraffektes zusammenfällt, liegt natürlich eine Verwechselung außerordentlich nahe. Besonders wichtig ist alsdann eine sorgfältige anamnestische Erhebung hinsichtlich einer früheren Lues und eine genaue körperliche Untersuchung, zumal nach Spuren eines früheren Primäraffektes.

Natürlich darf in solchen besonders schwierigen Fällen auch die sorgfältige Untersuchung auf Spirochaeten nicht unterbleiben. Während sich in typischen, nicht vorbehandelten und nicht komplizierten Primäraffekten regelmäßig zahlreiche Spirochaeten finden, sind über den gleichen Punkt bei der Reinduration in der Literatur nur spärliche und auch durchwegs nicht einheitliche Angaben

[1]) cf. Joseph, Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten 1915 p. 33 und Hutchinson p. 156.

vorhanden, so daß wir uns hier im wesentlichen auf eigene Befunde stützen müssen. Doch sehen wir zunächst zu, wie theoretisch die Verhältnisse liegen.

Es unterliegt ja keinem Zweifel, daß nicht allein örtlich sondern auch ursächlich zwischen früherem Primäraffekt und Induration ein inniger Zusammenhang besteht. Da nun bei der Lues von einer isolierten Toxinwirkung (etwa in ähnlichem Sinne wie bei Tuberkuliden) nichts bekannt ist, spielen bei der Reinduration die Spirochaeten sicher eine bedeutsame Rolle. Und wenn wir bedenken, daß die Spirochaeten des Primäraffektes infolge ihrer narbigen Einschließung aktiv sowohl wie passiv ihren Aufenthaltsort so leicht nicht ändern können und von einem antiluetischen Medikament schwer zu erreichen und abzutöten sind, daher auch, wie von Hoffmann (6) u. a. bewiesen ist, lange Jahre lebenskräftig liegen bleiben können, und vergegenwärtigen wir uns ferner, daß die Spirochaeten sich infolge der ja mit der Zeit abnehmenden Immunität in geringem Grade wieder vermehren können, wofür die Stelle des früheren Primäraffektes als locus minoris resistentiae einen besonders günstigen Boden abgeben dürfte, dann ist die Entstehung der Reinduration schnell zu erklären: günstige Immunitätsverhältnisse führen zu gesteigerter Lebenstätigkeit der an der Stelle des früheren Primäraffektes liegen gebliebenen Spirochaeten, und deren Reaktionsprodukt ist die Reinduration. Hiermit läßt sich sehr wohl die schon erwähnte Beobachtung vereinigen, daß die Reinduration oft im Anschluß an eine besonders heftige Kohabitation auftritt. Es stellt dann die hierbei gesetzte nervöse Reizung oder traumatische Schädigung das auslösende Moment dar. Von der Natur der eben genannten drei Faktoren hängt nun die Anzahl der zur Entwicklung kommenden Spirochaeten ab. Da die Immunität meist eine starke Vermehrung nicht zulassen wird, steht zu erwarten, daß die Spirochaeten durchweg in geringer Anzahl vorhanden und praktisch oft nicht einmal nachzuweisen sind. Doch könnten sie in Ausnahmefällen auch einmal in größerer Zahl vorhanden sein.

Schüller[1]) (7) und v. Vereß berichten über je einen Fall von Reinduration mit reichlichem Spirochaetengehalt und in ähnlichem Sinne auch Müller (8) (Fall II), sowie Wolff und Mulzer (9). Eine gleiche Auffassung wird von Lipschütz vertreten, wie aus dem ganzen Zusammenhang seiner Arbeit zu schließen ist. Audry (10) fand spärliche, Ravaut (11) sehr spärliche Spirochaeten. Wir selbst fanden bei den 13 von uns zusammengestellten Fällen folgende Zahlen:

negative Fälle . . . . . 7 = 53·8%,
positive „ . . . . . . 6 = 46·2%,
davon mit spärlichen
Spirochaeten . . . . . 2 = 15·4%,
mit mäßig zahlreichen
Spirochaeten . . . . . 4 = 30·8%.

Bei Berücksichtigung der häufigeren Reindurationen bei einzelnen Patienten ergaben sich bei 13 Patienten mit 19 Reindurationen folgende Zahlen:

negative Fälle . . . . . 11 = 57·9%,
positive „ . . . . . 8 = 42·1%.

Hinsichtlich der seit der ersten Infektion verflossenen Zeit haben wir unter den 19 Reindurationen

Zeit seit der Infektion	—	+
1/2 Jahr	.	2
1 „	.	1
1 1/2 „	.	2
2 „	1	.
3 „	2	2
4 „	.	.
5 „	.	1
10 „	2	.
über 10 Jahre	6	.

[1]) Fälle aus der älteren Literatur sind naturgemäß unberücksichtigt geblieben, ebenso jene, die in Wirklichkeit wohl Reindurationen sind, aber unter anderer Bezeichnung z. B. als Reinfektionen bekannt gegeben sind, sowie Fälle, die selbst dem Verf. unklar waren, z. B. Fall von Hanacek. D. W. 1912. Nr. 7.



Spirochaetenbefund bei Reinduration.

Wir haben auf Grund unserer Fälle den Eindruck, daß bei der Reinduration der negative Spirochaetenbefund überwiegt. Ein positiver Befund ist in erster Linie bei den frühzeitig entwickelten Reindurationen vorhanden, während in späteren Stadien Spirochaeten so gut wie nie mehr nachweisbar sind, eine Erscheinung, die sich ja mit der auch sonst im Verlauf der Lues kundgebenden Biologie der Spirochaeten deckt.

Wenden wir uns nun zur Besprechung der regionären Lymphdrüsenschwellung, die ja mit dem ihr eigentümlichen Charakter in der vierten bis fünften Woche post infectionem eine typische Begleiterscheinung einer frisch erworbenen Lues darstellt. Bei der Reinduration haben wir es nun ebenso wie beim Primäraffekt mit einem lokalisierten Spirochaetenherd zu tun. Doch sind hier die Spirochaeten meist spärlich und infolge der immerhin bis zu einem gewissen Grade noch vorhandenen Körperimmunität in ihrer Lebenstätigkeit stark gehemmt, so daß eine gleich intensive Einwirkung auf die regionären Lymphdrüsen wie beim frischen Primäraffekt nicht wahrscheinlich ist. Nur bei den seltenen Fällen mit zahlreichen Spirochaeten in der Reinduration, sowie bei besonders günstigen Immunitätsverhältnissen müssen wir eine regionäre Lymphdrüsenschwellung von gleichem oder ähnlichem Charakter wie beim Primäraffekt erwarten. Eine gewisse diagnostische Schwierigkeit wird gelegentlich darin liegen, daß nach der ersten Infektion oft ein gewisser Schwellungszustand der Drüsen bestehen bleibt.

Sehen wir nun zu, wie sich die Tatsachen zu dieser theoretischen Betrachtung verhalten. Eine allgemeine Angabe hierüber gibt Bettmann (12), der die Ansicht vertritt, daß ein Schanker redux von einer Schwellung oder Wiederanschwellung der benachbarten Lymphdrüsen begleitet sein kann, während Lipschütz unter Berufung auf Fournier, Neumann, Joseph und Lesser hervorhebt,



daß Reindurationen niemals von Regionärbubonen (gemeint ist natürlich harte indolente Drüsenschwellung) begleitet sind. Denselben Standpunkt vertritt auch Hutchinson (39). In einem Fall von Wolff und Mulzer mit positivem Spirochaetenbefund und positiver W.-R. fehlte die regionäre Drüsenschwellung, ebenso bei Müller (Fall II), in den von Schüller, v. Vereß, Ravaut und Audry beschriebenen Fällen war sie vorhanden. Hoffmann (13) sieht es als charakteristisches differentialdiagnostisches Merkmal an, daß die Indurationen „gemeinhin sich von den Primäraffekten dadurch unterscheiden, daß ihnen eine bemerkenswerte Drüsenschwellung nicht folgt". Diese Hinweise mögen genügen, um zu zeigen, wie wenig bis jetzt die Anschauungen hierüber geklärt sind. Werfen wir einen Blick auf unsere eigenen Fälle, so haben wir unter den 23 Indurationen

negativer Drüsenbefund 5,
positiver „ 7,
fraglicher „ 7,
Auftreten nicht abgewartet . . . . 4.

Bei Berücksichtigung der seit der ersten Infektion verflossenen Zeit ergibt sich folgende Übersicht.

Zeit seit der Infektion	—	?	+	nicht abgewartet
1 Jahr	.	1	3	.
2 „	.	2	1	.
3 „	.	3	2	.
4 „	.	.	.	.
5 „	.	.	1	.
10 „	1	.	.	1
über 10 Jahre	4	1	.	2

Drüsenbefund bei Reinduration.

Es ergibt sich also hier die Schlußfolgerung, daß in etwa der Hälfte der Fälle eine Beeinflussung der regionären Drüsen von der Reinduration aus stattfindet und zwar um so öfter und intensiver, je früher die Reinduration auftritt.

Nun die von selbst sich aufdrängende Frage nach der Entstehung von Sekundärerscheinungen im Verlauf der Reinduration. Bei der frischen Lues kann sich infolge der noch nicht genügend ausgebildeten Immunität eine gleichmäßig disseminierte Lues auf der Haut entwickeln. Von da an besteht eine zeitlich und örtlich oft verschiedene Immunität. Nur bei Rückgang der allgemeinen Immunität oder der eines Organs z. B. der Haut und der dadurch gegebenen Expansionsmöglichkeit der Spirochaeten kann es hier zu einem Rezidiv kommen. Dieses hat, wenn wir von den Reizstellen absehen, die charakteristische Rezidivform, kann aber auch, falls die Hautimmunität sehr gering ist oder fehlt, was wohl sehr selten der Fall ist, das Bild eines Erstlingsexanthems haben. Da nun bei der Reinduration und dem Rezidiv etwa die gleichen Immunitätsverhältnisse bestehen, müssen bei beiden auch die gleichen Exanthemformen möglich sein.

Hierbei ist allerdings die Entstehung eines Exanthems bei der Reinduration nicht immer einheitlich zu deuten, worauf kurz hingewiesen sei. Falls der ganze Körper relativ reich, im Gegensatz dazu die Stelle des früheren Primäraffektes relativ arm an Immunstoffen ist, wird, zumal wenn der Einfluß des locus minoris resistentiae recht bedeutend ist, nur eine isolierte Reinduration entstehen können. Dagegen werden auch die regionären Lymphdrüsen von der Reinduration aus mit ergriffen werden, wenn dieses Gebiet genügend immunfrei ist. Ebenso wird eine Luesaussaat auf der Haut, also ein hämatogenes Exanthem zu stande kommen, wenn die Haut und die Wege, die vorher von den Spirochaeten durchströmt werden müssen, genügend immunfrei sind. Denkbar wäre es alsdann, daß an den Stellen des früheren Exanthems noch eine mäßig hohe lokale Immunität besteht: alsdann würde eine annuläre Exanthemform auftreten. Nur wenn die Haut völlig gleichmäßig immunfrei wäre, in der Wirklichkeit wohl ein äußerst seltenes Vorkommnis, dann dürften wir auch ein gleichmäßig verteiltes Exanthem erwarten, welches alsdann in klinischer und biologischer Hinsicht von der Reinduration

aus in gleicher Weise entstünde, wie das Erstlingsexanthem vom Primäraffekt bzw. ein frisches Exanthem vom Reinfektionsschanker. Doch müßte man auch daran denken, daß dieselbe Immunität, die am Platze des früheren Primäraffektes zu einer Reinduration geführt hat, auf der Haut infolge Wachstumsanregung der dort liegengebliebenen Spirochaeten gleichzeitig zur Entwicklung entsprechender Effloreszenzen z. B. eines annulären Exanthems führen kann. Hier würden also Reinduration und Exanthem nur dieselbe Ursache mit einander gemein haben, während sie selbst ätiologisch von einander völlig unabhängig wären. Allgemein läßt sich sagen, daß die Reinduration, da sie meist ein lokalisierter Prozeß ist und nur sehr selten regionäre Drüsenschwellung macht, überhaupt nur äußerst selten ein Exanthem im Gefolge haben wird. Je später die Reinduration auftritt, um so unwahrscheinlicher wird eine begleitende oder folgende Sekundaria. Nähert sich die Reinduration hinsichtlich Zeit und klinischen Charakters den Produkten der Tertiärperiode, dann werden wir wohl in keinem Fall eine Sekundaria mehr auftreten sehen. Ob ein etwaiges Exanthem ätiologisch von der Reinduration ausgeht, läßt sich bei Verfolgung des Krankheitsprozesses praktisch wohl immer aus dem Verhalten der Drüsenschwellung, dem Ausfall der W.-R., der Form des Exanthems, sowie der chronologischen Entwicklung der genannten Symptome bestimmen.

Unsere Erfahrung bestätigt die hier dargelegte theoretische Betrachtung, wie die folgende Tabelle zeigt:

Sekundärformen wurden unter 25 Reindurationen:

nicht abgewartet	in 9 Fällen,
fehlten bzw. blieben aus	„ 8 „
waren vorhanden	„ 8 „

Von diesen 8 vorhandenen Sekundärformen bestand:

die Form des Rezidivexanthems	3 mal,
die Form des Erstlingsexanthems mit üblicher Inkubation	1 „
die Form des Erstlingsexanthems mit atypischer Inkubation	1 „



keine näheren Angaben über Zeit oder Form . . . 2 mal,
fraglich . . . . 1 „

In zeitlicher Anordnung ergab die Beobachtung der Sekundaria folgendes Bild:

Zeit seit der Infektion	nicht abgewartet	—	+
1 Jahr	1	.	3
2 „	2	.	2
3 „	2	1	3
4 „	.	.	.
5 „	.	1	.
10 „	2	1	.
über 10 Jahre	2	5	.

Sekundaria bei Reinduration.

Die Angaben der Literatur bestätigen, wie z. B. die Fälle von Hoffmann, Audry, sowie Wolff und Mulzer zeigen, die Möglichkeit von Sekundärexanthemen. Im Gegensatz hierzu vertritt Hutchinson den Standpunkt, daß die Reindurationen „niemals zu sekundären Symptomen Veranlassung geben“. Doch ist die Ausbeute über diesen Punkt im ganzen so gering, daß sie hier nicht näher wiedergegeben sei.

Prüfen wir nun die Frage, ob sich das Bild der Reinduration durch ein gesetzmäßiges Verhalten der **Wassermannschen Reaktion** vervollständigen läßt, wobei völlig außer acht bleiben mag, was die W.-R. letzten Endes überhaupt bedeutet. Betrachten wir für unseren Zweck die Reinduration als ein (allerdings besonders lokalisiertes) in der Einzahl auftretendes Rezidiv (Monorezidiv). Dann wird, wie auch sonst durchweg vor einem Rezidiv, so auch jetzt vor der Reinduration in zahlreichen Fällen die vorher negative Wassermannsche Reaktion positiv sein oder werden. Hierbei wird natürlich, ebenso wie in der Latenzperiode, eine in der Frühlatenz sich entwickelnde Reinduration öfter eine positive W.-R. aufweisen, als eine spät auftretende. Bleibt die Lebenstätigkeit der in der Reinduration eingeschlossenen Spirochaeten rein

lokal begrenzt, so werden wir mit weniger Wahrscheinlichkeit eine positive W.-R. erwarten dürfen, als wenn regionäre Drüsenschwellung oder gar Sekundaria folgt. Wir haben hier also ein unregelmäßiges, wenn auch in gewissem Grade gesetzmäßiges Verhalten. Die W.-R. kann, wofür unter anderen auch Lipschütz und Müller (Fall II) eintreten, positiv sein, kann aber auch negativ sein, z. B. der Fall von v. Vereß und es bleiben oder positiv werden.

Daher können wir nur eine dauernd negative oder schon vor Auftreten der Reinduration bzw. sehr früh nach der Reinduration positiv werdende W.-R. differentialdiagnostisch gegenüber einer Reinfektion verwerten. Unter unseren 21 Reindurationen war die W.-R.

positiv . . . . in 12 Fällen,
negativ . . . . „ 8 „
fraglich . . . . „ 1 Fall.

Zeitlich geordnet ergab sich für die W.-R.:

Zeit seit der Infektion	+	—	fraglich
1 Jahr	3	.	.
2 „	2	1	1
8 „	4	1	.
4 „	.	.	.
5 „	.	1	.
10 „	2	.	.
über 10 Jahre	1	5	.

W.-R. bei Reinduration.

Ein Umschlagen der einige Wochen oder Monate vor der Reinduration negativen W.-R. in eine positive nach Entstehung der Reinduration fand in 8 Fällen statt. In 2 Fällen blieb eine positive Reaktion positiv. Die übrigen Fälle waren nicht zu verwerten.

Wir können die Besprechung der Reinduration nicht schließen, ohne vorher mit wenigen Worten den Zeitpunkt ihres Auftretens gestreift zu haben. Die Reinduration



entsteht nach Weiß's (14) und Lessers (15) Ansicht „oft erst nach Jahren" bzw. „nach einiger und manchmal sogar erst nach langer, viele Jahre betragender Zeit", nach M. v. Zeissl (16) und H. v. Zeissl (35) „nach kürzerer oder längerer Zeit", nach Joseph (17) „einige Wochen nach der Vernarbung des Primäraffektes". Fournier hält (nach Lipschütz) das Aufbrechen der sklerotischen Narbe nach etwa 3 Wochen für das gewöhnliche, und Lipschütz selbst erwähnt 2 Fälle von $^3/_4$ bzw. 3jähriger Zeitdifferenz. Bei den Fällen von Audry und Ravaut betrug die Zeit seit der Infektion 3 Jahre bzw. $3^1/_2$ Monate, bei von v. Vereß 6 Monate. Nach Neumann (Lehrbuch von Kopp [18]), Hutchinson und Finger (19) kann die Reinduration noch „nach Jahren", nach Hoffmann (13) „oft nach langer Zeit" entstehen. Buschke (20) dagegen erachtet die Reinduration auf die Sekundärperiode beschränkt und will sie durchaus nicht mit Produkten der Tertiärperiode verwechselt wissen. Leloir (nach Letzels (21) Lehrbuch) sah 10 Jahre hindurch eine jedes Jahr rezidivierende Reinduration. Hutchinson, der dieses Krankheitsbild als erster beschrieben hat, sah in einem Fall eine Reinduration noch nach 12 Jahren auftreten. Bei einem anderen Patienten beobachtete er ein sechsmaliges Rezidivieren der Induration. Besonders wichtig erscheint eine Reinduration, die mitten zwischen die Eruptionen von tertiärer Lues fällt, ferner 2 von ihm beobachtete Reindurationen auf den Impfnarben bei Vakzinationssyphilis, wo eine frische Infektion natürlich völlig ausgeschlossen ist.

Was ist von diesen mit einander nicht in Einklang zu bringenden Angaben zu halten? Theoretisch ist die Frage mit wenig Worten zu beantworten. Eine Reinduration kann sich bilden, solange sich im früheren Primäraffekt lebenskräftige Spirochaeten halten und die Immunität des Organismus eine gesteigerte Lebenstätigkeit zuläßt, praktisch also so lange, wie bei der Lues überhaupt Hauterscheinungen auftreten können. Zunächst also in der ganzen Sekundärperiode und zwar hier wahrscheinlich relativ häufig. Dann aber auch, und zwar durchweg weit seltener,

in der Tertiärperiode. Hier können sich alsdann auch Reindurationsformen bilden, die jeden Grad eines Übergangs zum Gumma aufweisen, und selbst das in der Narbe des Primäraffektes bekanntermaßen häufig auftretende Gumma ist letzten Endes nichts anderes als eine Reinduration:[1]) die Reaktionsform des Organismus auf Spirochaetenreize ist in der Tertiärperiode eben das Gumma. Mit diesen Anschauungen decken sich unsere praktischen Erfahrungen vollkommen.

Die Reinduration — bei mehreren die erste — entstand bei den 17 Patienten:

nach	$5^1/_2$	Monaten	bei	1	Patient,
„	6	„	„	1	„
„	10	„	„	1	„
„	12	„	„	1	„

oder

bis	1	Jahr	bei	4	Patienten
„	2	„	„	4	„
„	3	„	„	4	„
„	4	„	„	0	„
„	5	„	„	0	„
„	10	„	„	3	„
über	10	„	„	2	„

Nach unserer Beobachtung darf wohl der Schluß gerechtfertigt sein, daß die Reinduration — wie auch sonst das Rezidiv der Lues — in den ersten Jahren der Erkrankung, besonders den drei ersten Jahren, am häufigsten auftritt, während sie später nur sehr selten einmal vorkommt.

Wegen der Wichtigkeit der Frage sei hier unsere Auffassung von dem Wesen der Reinduration noch einmal kurz wiedergegeben. An der Stelle des früheren Primäraffektes kommt es oft im Anschluß an ein Trauma in der sekundären, seltener in der tertiären Periode, bei günstigen lokalen oder allgemeinen Immuni-

[1]) cf. H. v. Zeissl (85) p. 854.

tätsverhältnissen als Ausdruck einer gesteigerten Lebenstätigkeit der hier liegen gebliebenen Spirochaetennester zu einer Reaktion, die sich klinisch als Induration kundgibt und trotz entgegengesetzten Entwicklungsganges von einem frischen Primäraffekt oft nicht zu unterscheiden ist. Die Spirochaeten sind an Zahl meist so gering, daß ihr Nachweis vielfach nicht gelingt, doch können sie in seltenen Fällen auch in größerer Menge vorhanden sein. Die Anschwellung der zugehörigen Lymphdrüsen bleibt meistens aus; wo sie auftritt, hat sie den Charakter der einem frischen Primäraffekt zugehörigen Lymphdrüsenschwellung. Das Verhalten der W.-R. ist wechselnd. Sie kann negativ oder positiv sein und auch bleiben, oder von der negativen zu der positiven Phase umschlagen. Zumal in diesem letzten Fall können sogar in einer ganz kleinen Zahl in ähnlicher Zeitfolge, wie bei einer frischen Lues sekundäre Symptome auftreten, doch sind sie nicht sämtlich in ätiologischer Hinsicht der Reinduration untergeordnet. Es können auch Exantheme auftreten, die mit der Reinduration nichts zu tun haben. Die meisten Exantheme tragen den Charakter des Rezidiv-Exanthems.

Da es zu weit führen würde, hier sämtliche Krankengeschichten anzuführen, soll uns die folgende Tabelle einen Überblick über unsere Fälle mit Reinduration geben (siehe p. 464—471).

Gehen wir nun über zur Besprechung der längst bekannten, in der neuzeitlichen Literatur öfter wieder behandelten und dennoch in ihrer Stellung immer noch nicht geklärten Krankheitsformen, die **als schankriforme Papeln, Solitäraffekte, Solitärpapeln, Solitär-Sekundäraffekte, Riesenpapeln, Monorezidive, Pseudoschanker, -Primäraffekte, -Sklerosen** beschrieben worden sind. Diese verschiedenartigen

Bezeichnungen haben ihren Ursprung darin, daß die einzelnen Formen zunächst als etwas Neuartiges angesehen wurden, wofür natürlich ein neuer Ausdruck geprägt wurde. Und auch heute wird von einigen Seiten die Trennung dieser Formen noch als richtig anerkannt. Die ist allerdings leicht zu verstehen, wenn man die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bedenkt, die sich dem Beobachter infolge der außerordentlichen Seltenheit und der klinisch oft sehr verschiedenen Form des Krankheitsbildes entgegenstellen. Und doch geschieht die Trennung, wie wir sehen werden, mit Unrecht. Denn die Darstellung der in der Literatur wiedergegebenen Fälle ergibt für die verschiedenen Krankheitsformen zahlreiche wichtige, wesensgleiche Züge. Wir selbst konnten mehrfach einige auf den ersten Blick ganz neuartige und unbekannte luetische Krankheitsformen bei genauerer Nachforschung ohne Schwierigkeit selbst den scheinbar ganz verschiedenartigen Krankheitsgruppen, wie z. B. den Pseudosklerosen ebenso gut unterordnen, wie den Riesenpapeln.

Als erster der neuzeitlichen Autoren berichtet Hoffmann (13) 1905 über einen Fall, bei dem 18 Wochen nach der Infektion und 6 Wochen nach Beendigung der Quecksilberbehandlung am Unterarm eine isolierte indurierte, kreisrunde, flach exulzerierte, schinkenfarbige Wunde mit sauberem Grund auftrat, die er als Pseudoprimäraffekt oder als Pseudoschanker bezeichnet, da sich ihr eine typische Lymphangitis und eine typische regionäre Lymphadenitis anschloß. 5—6 Wochen später stellte sich unter gleichzeitiger Abheilung des lokal mit Quecksilber behandelten Pseudoprimäraffektes eine einseitige Angina syphilitica ein.

Thalmann (22) berichtet 2 Jahre später über 7 Fälle, bei welchen 6—12 Wochen nach der ersten Kur (Frühbehandlung) solitäre, 5 mal auf den Tonsillen, einmal auf der großen Zehe und einmal auf dem Rücken lokalisierte, manche Ähnlichkeit mit einem Primäraffekt aufweisende, zum Teil auch Spirochaeten enthaltende Hauterscheinungen auftraten. Sie waren z. T. außerdem von nachfolgender Drüsenschwellung und in einem Fall sogar von einer



Zahl	Name, Alter	Infektion	Symptome vor der Behandlung	Behandlung
1	W. E. 34 J.	1903	Σ I	4 Injekt.-Kuren 1 Pillen-Kur 4 × 0·4 Salvars. intrav.
2	Dr. D. 30 J.	1907	Σ I	5 Hg-Kuren
3 a)	E. St. 39 J.	1895	Σ I	1 Schmierkur
b)	.	.	.	.
c)	.	.	.	.
d)	.	.	.	.
e)	.	.	.	.
f)	.	.	.	.
4	G. D. 20 J.	Jan. 1911	Σ I (WR —)	1 × 0·4 Salvars. intrav.
5 a)	P. T. 30 J.	Sept. 1909	Σ I + II	6 Kalomel-Inj. Schmierkur = 100 *g*
b)	.	.	.	.
c)	.	.	.	.
6	J. T. 40 J.	1894	?	2 Schmierkuren
7	W. L. 23 J.	Okt. 1905	Σ I + II	3 Hg-Kuren
8	O. W. 35 J.	1900—1901	?	3 Schmierkuren

Letzte Behandlung	Frühere W.-R.	Letzte W.-R. vor der Reindur.	Besonderes
11 Monate	oft +	12 Mon. +	.
?	—	?	.
7 Jahre	0	0	.
.	.	3 Mon. —	.
.	.	13 Mon., 9 M. 3 Mon. —	.
.	.	.	.
.	.	.	.
.	.	.	.
5 Monate	0	4 Monate —	.
9 Monate	0	0	.
.	.	.	.
.	.	.	.
5 Jahre	0	0	.
4 Wochen	0	0	.
7 Jahre	0	0	Vom früheren PA. blieb stets noch leichte Verhärtung

Zahl	Name, Alter	Infektion	Symptome vor der Behandlung	Behandlung
9 a)	W. H. 19 J.	Dez. 1911	Σ I (WR —)	4 × 0·4 Salv. intrav.
b)	.	.	.	.
10	Th. K. 34 J.	Okt. 1911	Σ I + II	12 Kalomel-Inj. 7 × 0·3 Salv. intrav. 3 × 0·6 Joha
11	H. A. 25 J.	Jan. 1911	Σ I + II	1 Schmierkur 2 × 0·4 Salv. intrav.
12	R. H. 55 J.	Jan. 1915	Σ I	6 × Salvarsan 10 Hg-Injektionen
13	W. M. 24 J.	Nov. 1911	Σ I + II	5 × 0·4 Salv. 10 Kalomel-Inj.
14	H. L. 30 J.	1910	Σ I + II	1 Hg-Inj.-Kur 1 Hg-Jod-Kur intern 5 × 0·3 Salv. intrav.
15	H. A. 27 J.	1909	Σ I (WR +)	3 Hg-Inj.-Kuren 3 × Salv. = 1·1
16	E. M. 33 J.	Jan. 1911	Σ I (WR —)	2 × 0·4 Salv. intrav.
17	W. F. 24 J.	Mai 1912	Σ I (WR +)	5 × 0·6 Neo-Salv.

Letzte Behandlung	Frühere W.-R.	Letzte W.-R. vor der Reindur.	Besonderes
9 Monate	—	4 Mon. —	Vom PA. bleibt stets leichte Verhärtung
.	.	3 W. —	.
6 Monate	+	8 Mon. —	.
10 Monate	—	2 W. —	Vor 3 Mon. Provok. der WR. (0·3 Salv.) negat.
2 Monate	0	6 Mon. —	Vom PA. blieb stets leichte Verhärtung
10 Monate	+ u. —	7 Mon. —	.
19 Monate	+ u. —	13 Mon. —	Vor 14 Mon. Provok. der WR. (0·3 Salv.) negat.
9 Monate	+ u. —	3 Mon. —	.
8 Monate	+ u. —	7 Mon. +	.
12 Monate	+	0	Lumb.-Punkt. vor der Behandl. o. B.

Zahl	Name, Alter	Auftreten der Reinduration	Zeit seit der Infektion	Klinisches Bild	Spirochaeten
1	W.E. 34 J.	Febr. 1913	10 Jahre	Linsengroßes, hartes, erodiertes Knötchen	—
2	Dr. D. 30 J.	Febr. 1910	3 Jahre	Exkoriation (Spiroch. —) wird exzidiert, danach typische Sklerose	—
3 a)	E. St. 39 J.	Febr. 1912	17 Jahre	Bohnengroße, leicht erodierte Sklerose	—
b)	.	Jan. 1913	18 Jahre	„	—
c)	.	Okt. 1914	19 J. 6 M.	Plattenartige, erodierte Induration	—
d)	.	Dez. 1914	19 J. 8 M.	„	0
e)	.	Jan. 1915	19 J. 10 M.	„	—
f)	.	Nov. 1915	20 J. 5 M.	Erbsengroße Induration, erhaben und erodiert	—
4	G. D. 20 J.	Juni 1911	$5^1/_2$ Mon.	Erbsengroße erodierte Induration	+
5 a)	P. T. 30 J.	Sept. 1911	2 Jahre	Leicht exulzerierte Induration	0
b)	.	Jan. 1912	2 J. 4 M.	Kleinbohnengroße, leicht exulzerierte Induration	+
c)	.	Febr. 1914	4 J. 5 M.	„	++
6	J. T. 40 J.	Sept. 1910	16 Jahre	Bohnengroße, sehr harte Sklerose, nicht erodiert	—
7	W.L. 23 J.	April 1907	2 J. 4 M.	2 typische Sklerosen, davon einer an anderer Stelle als früherer PA.	0
8	O.W. 35 J.	Dez. 1909	9 Jahre	Typische Induration des früheren PA. und der nächsten Umgebung	0

WR.	Regionäre Lymphdrüsen	Lues II	Besonderes
+	Nicht abgewartet	Nicht abgewartet	Reinduration 3 Wochen nach susp. Koitus
+	— (?)	"	Lumb.-Punkt. o. B.
—	Nicht abgew.	"	Behandlung: lokal: Hg-Pflaster, 4 × 0·3 Salvarsan, 10 × Kalomel-Inj.
+	"	"	Behandlung: lokal: Kalomel, 4 × Joha = 1·9
—	—	—	Behandlung: lokal: Hg-Pflaster, danach Heilung
0	—	—	"
—	+ (?)	—	"
—	—	—	"
+	+	Annuläre Roseola, Plaques auf Tonsill.	.
—	Nicht abgew.	Nicht abgewartet	Behandlung: 1 × Salv. intrav. Schmierkur 60 *g*
+	+ (?)	"	Reind. 8 Tage nach susp. Koitus, Behandlung: lokal: Hg-Pflaster, 7 × 0·2 Salvarsan intrav., Abheilung
—	+	—	Infektion negiert, Lumb.-Punkt. o. B., nach Provok. mit Salvars. 0·3 bleibt WR —, später keine Σ II, WR weiterhin negativ
—	—	—	Infektion negiert, Spontanheilung in 2 Wochen
0	+	+ (keine näheren Angaben)	Später noch häufige Rezidive von Σ II
0	0	Nicht abgewartet	Behandlung: 5 Hg-Injektionen, nach 4 Mon. WR —, Drüsen —, an Stelle der Reinduration 3 miliare Gummata

Zahl	Name, Alter	Auftreten der Reinduration	Zeit seit der Infektion	Klinisches Bild	Spirochaeten
9 a)	W.H. 19 J.	Okt. 1912	10 Mon.	Bohnengroße, derbe, erodierte Induration	++
b)	.	Juni 1914	2 J. 6 M.	Pfenniggroße, exulzerierte Sklerose	++
10	Th.K. 34 J.	Mai 1913	19 Mon.	Nicht erodierte Sklerose	—
11	H. A. 25 J.	Febr. 1913	2 J. 1 M.	Über erbsengroße, nicht erodierte Sklerose	—
12	R. H. 55 J.	Juli 1915	6 Mon.	Bohnengroße, erodierte Sklerose	++
13	W.M. 24 J.	Jan. 1913	14 Mon.	Erbsengroße, erodierte Sklerose auf und neben früherem PA.	+ (spärlich)
14	H. L. 30 J.	März 1916	6 Jahre	Klein-erbsengroße, erodierte Induration. — Gleiche Affektion an entfernter Stelle	—
15	H. A. 27 J.	Juni 1912	3 Jahre	Leicht nässende Sklerose	0
16	E. M. 33 J.	Jan. 1912	12 Mon.	Pfenniggroße, nicht erodierte Reinduration	0
17	W.F. 24 J.	Juni 1913	13 Mon.	Erbsengroßes, flaches, hartes, reines Ulkus	+ (spärlich)

WR.	Regionäre Lymphdrüsen	Lues II	Besonderes
0	+	Nicht abgewartet	Reindur. 2 Wochen nach susp. Koitus, im Drüsenpunktat Spiroch. —, Behandlung: 1 Schmierkur, Abheilung
+	+	6 Wochen nach Reinduration sehr vereinzelte Papeln am Stamm	Reind. $1^1/_2$ oder 4 Wochen nach Koitus, WR bei Entstehung der Reind. nicht geprüft, Σ II machte Eindruck von Rezid.-Exanth.
+	+	6 Wochen nach Reinduration annuläre Roseola	Spontanheilung der Reinduration vor Entstehung der Σ II
—	+ (?)	—	3 weitere Monate WR —, keine Σ II, Spontanheilung der Reind. in 7 Wochen, nach 1 Jahr WR —
+	— (?)	5—6 Wochen nach Reinduration, mak. Exanth. am Stamm, Papeln auf Kopf	Vom zuverlässigen Pat. Infekt. negiert, Lumbal-Punkt. o. B.
+	+ (?)	10 Tage nach Induration dissem. makulo-papulöses Exanthem	Lumbal-Punkt. o. B.
+	—	—	Spontanheilung in 3 Wochen, nach 2 Mon. WR —, keine Lues II
+	0	Papeln in Umgebung der Reinduration. Annuläre Roseola	.
+	+	Mak. Exanthem am Stamm und Extremitäten	Kein Anhaltspunkt für neue Infektion
+ (?)	+ (?)	Nicht abgewartet	.

einzelstehenden Roseola begleitet, so daß es sich hier gewissermaßen um eine zweite Infektion handelte. Als Ursache wird eine durch günstige Immunitätsverhältnisse geförderte Entwicklung der hier liegen gebliebenen Spirochaetennester angesehen.

v. Vereß teilt einen Fall mit, wo 6 Monate nach der Infektion bei negativer W.-R. an der Stelle der früheren Sklerose eine alsbald exulzerierende Induration auftrat, die zahlreiche Spirochaeten enthielt und von charakteristischen Drüsen begleitet war. Vor dem eventuellen Auftreten von sekundären Symptomen wurde die antiluetische Behandlung eingeleitet.

Lipschütz erwähnt kurz die indurierten sekundären Syphilide und hebt hervor, daß sie fast stets Spirochaeten enthalten, durchweg nicht in der Einzahl auftreten, „nie das kreisrunde, flache, speckige, wenig sezernierende und nicht schmierig belegte Ulkus zeigen" und an Größe fast stets hinter einem Primäraffekt zurückbleiben.

Bettmann hat einige nach Salvarsanbehandlung in Form von „Riesenpapeln" auftretende Frührezidive beschrieben, die eine Lieblingslokalisation für die Extremitäten oder die Gegend des früheren Primäraffekts aufwiesen. Wenn sie auch keine deutliche Induration zeigten, so ergab sich doch, wie hervorgehoben ist, eine Ähnlichkeit mit einem Schanker redux bzw. einem abheilenden Primäraffekt, wozu die in einem Teil der Fälle folgende regionäre Drüsenschwellung mit beigetragen haben mag. Die Wassermannsche -Reaktion war zum Teil negativ, meist aber positiv. Therapeutisch erwiesen sich die Krankheitsformen einer kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung gegenüber oft sehr resistent. Bettmann selbst weist auf die weitgehende Übereinstimmung mit den von Thalmann beschriebenen Fällen hin trotz der verschiedenartigen Lokalisation.

Von Friboes (23) sind 4 Fälle mit einem Solitär-Sekundäraffekt im Frühstadium der Lues mitgeteilt worden. Einige Monate nach der Infektion und mehrere Wochen nach Beendigung einer Quecksilber- bzw. einer Salvarsan-



kur traten auf Schulter, bzw. an Vorderarm, unterem Augenlid und Tonsillen die genannten, einem Primäraffekt ähnlich sehenden Gebilde auf. In 3 von ihnen fanden sich Spirochaeten, einmal fehlen hierüber Angaben. Die regionären Drüsen waren zweimal hart geschwollen und schmerzhaft, einmal ohne Besonderheit, einmal fehlen die Angaben. Die W.-R. war in einem Falle negativ, in 3 Fällen positiv. An Sekundärsymptomen bestanden z. Z. der ersten Beobachtung des Pseudoprimäraffektes im ersten Fall Papeln an der Glans (angeblich vor dem Primäraffekt aufgetreten), nach einigen Wochen auch noch eine mäßig reichliche Roseola am Stamm. Im zweiten Falle keine Sekundärsymptome, doch nach angeblich 10 Tagen Papeln am Skrotum und nach weiteren 4 Wochen Roseola. Im dritten Fall bestanden zugleich Reste von Papeln der Handteller, im vierten Fall zugleich ein makulöses Exanthem und Condyl. lat. ad genit. Die Ätiologie seiner Effloreszenzen sieht Friboes ebenso wie Thalmann und Bettmann in den der Sterilisation entgangenen Spirochaetennestern, die bei günstigen Immunitätsverhältnissen Primäraffekt ähnliche Reaktionsprodukte bilden können.

Zum Schluß noch ein Fall von Müller. Hier traten 6 Jahre nach der luetischen Infektion, nachdem in der Zwischenzeit 3 Rezidive, das letzte vor einem Jahr, aufgetreten und mehrere Hg-Kuren gemacht waren, bei einem deutlich ausgebildeten Leucoderma colli ohne nachweisbare Ursache an den kleinen Labien mehrere hellergroße, erodierte, Sklerosen völlig ähnlich sehende Hauteffloreszenzen auf mit positivem Spirochaetenbefund. Die W.-R. war fraglich, regionäre Drüsen fehlten, es folgten keine Sekundärerscheinungen.

Betrachten wir die hier angeführten Fälle hinsichtlich der einzelnen ihnen allen gemeinsamen Merkmale, so sehen wir zunächst, daß bezüglich des Zeitpunktes ihres Auftretens ein gewisser Unterschied zu bestehen scheint. Wir haben seit der Infektion eine Zeitdifferenz von 18 Wochen, $3^1/_2$ bzw. einigen Monaten, ja sogar von 6 Jahren. Wo als Zeitpunkt die Beendigung der Behandlung (eventuell

der letzten) gesetzt ist, ergibt sich natürlich eine entsprechend kürzere Zeit. Was die Lokalisation angeht, so waren Unterarme zweimal, Tonsillen sechsmal, Schulter, unteres Augenlid, kleine Labien, Rücken je einmal und bei Bettmann mit Vorliebe die Extremitäten bzw. die Genitalgegend ergriffen. Spirochaeten waren in den meisten der beschriebenen Fälle nachweisbar. Es darf nicht vergessen werden, daß einem negativen Befund in diesem Fall besonders wenig Bedeutung beizulegen ist, da sämtliche Autoren darüber einig sind, daß die von ihnen beschriebenen Effloreszenzen ein Spirochaetenprodukt darstellen, daß also, selbst wenn keine Spirochaeten gefunden werden, doch immer welche anwesend sein müssen. Die regionäre Lymphdrüsenschwellung war fast in der gleichen Zahl vorhanden wie sie fehlte. Sekundärsymptome waren im Fall von Hoffmann und in einem unter den 7 Fällen von Thalmann vorhanden (eine einseitige Angina bzw. eine einzelstehende Roseola). In den 4 Fällen von Friboes gab es verschiedenartige, z. T. lokalisierte, z. T. disseminierte Sekundärsymptome, die (z. T. an demselben Patienten) schon vorher bestanden oder erst nachher auftraten. Endlich noch die Frage der W.-R. Sie war bei Hoffmann positiv, bei Bettmann meist positiv, bei Friboes dreimal positiv, einmal negativ, bei Müller fraglich, mithin in den meisten Fällen positiv.

Wenn wir aus den hier wiedergegebenen Einzelmerkmalen der als Pseudoprimäraffekt, Riesenpapeln usw. bezeichneten Krankheitsformen ein ganzes Krankheitsbild zusammenzustellen versuchen, so sieht dieses etwa folgendermaßen aus: Mehrere Monate, seltener einige Jahre nach der Infektion können, anscheinend wahllos, auf der Haut oder Schleimhaut aus den der Sterilisierung entgangenen Spirochaetenresten unter begünstigender Mitwirkung der Immunitätsverhältnisse, eine oder mehrere Hauteffloreszenzen auftreten, die ihrem Charakter nach Formen zwischen einer indurierten Papel oder einer

exulzerierten Sklerose annehmen können. Jedenfalls ist klinisch oft eine täuschende Ähnlichkeit mit einem frischen Primäraffekt vorhanden. Der Spirochaetenbefund ist oft positiv, gelegentlich auch negativ. Doch ist im allgemeinen der positive Befund nicht so häufig und auch dann die Zahl der Spirochaeten nicht so groß, wie bei einem frischen Primäraffekt. Konsekutive regionäre Drüsenschwellung ist in dem kleineren Teil der Fälle vorhanden, die W.-R. wechselnd, doch meistens positiv. In einer Reihe von Fällen sind zugleich Sekundärsymptome in verschiedener Form vorhanden. Bisweilen treten diese aber auch erst später, eventuell nach mehreren Wochen auf, oder kommen gar zu schon bestehenden hinzu. Zwischen der Sekundaria und den Pseudosklerosen usw. kann wohl eine ätiologische Abhängigkeit bestehen, doch wird sie meistens nicht vorhanden sein.

Stellen wir einen Vergleich an zwischen dem von uns gefundenen Krankheitsbild der schankriformen Papeln und der Reinduration, so fällt gleich eins auf: die völlig gleiche Erklärung der Ätiologie beider Gruppen. Dementsprechend ist auch bei beiden Gruppen der Spirochaetenbefund derselbe. Weiterhin besteht aber auch hinsichtlich des Verhaltens der regionären Lymphdrüsen, der W.-R., sowie der Sekundärsymptome so gut wie völlige Übereinstimmung, wenn auch zugegeben sei, daß zwischen schankriformen Papeln und Sekundaria eine ätiologische Abhängigkeit etwas seltener zu bestehen scheint, als bei der Reinduration.

Bezüglich des Zeitpunktes der Entstehung könnte man vielleicht eine Differenz konstruieren. Tritt doch, wie wir sahen, die Reinduration auf, so lange Spirochaeten in der Haut sein können, also in der Sekundär- und Tertiärperiode, während es doch scheinen möchte, daß eine indurierte Papel nur in der Sekundärperiode auftreten kann. Doch

gibt es in der Wirklichkeit einmal keine allgemeine zeitliche Grenze zwischen Sekundär- und Tertiärperiode; es können also sehr wohl Papeln zeitlich auch in der Tertiärperiode auftreten. Und schließlich besteht ja auch kein absoluter Hinderungsgrund für das gleichzeitige Auftreten von Papeln mit Tertiärprodukten. In diesem Punkt besteht also keine Differenz. Daß nebenbei von einigen Seiten ein Unterschied in der Größe der Effloreszenzen gemacht wird, sei hier nur kurz erwähnt, da uns dieser Punkt belanglos erscheint. Sehen wir doch so viele große und kleine Primäraffekte und konnten wir doch genau dasselbe bei den Reinfektionen und schankriformen Papeln so oft feststellen, daß hier sicherlich keine gesetzmäßige Differenz zu suchen ist.

Mithin überall übereinstimmende Momente. Grund genug, überhaupt an eine völlige Identität beider Prozesse zu denken. Dieser Gedanke gewinnt sehr an Wahrscheinlichkeit durch folgenden von Müller beobachteten Fall: Bei einem 25jährigen Mann, der wegen Lues I (Spirochaeten positiv, Drüsen positiv) mit Exzision der Sklerose und 8mal 0·1 Hg. salicyl. behandelt wurde, fanden sich nach einer 4monatlichen Latenz am Penis eine Reinduration mit zugehöriger Leistendrüsenschwellung, sowie ein makulopapulöses Exanthem und Papeln der Handteller. Gleichzeitig besteht eine einem Primäraffekt durchaus ähnlich sehende indurierte Papel an der Schulter, ebenfalls mit regionärer Drüsenschwellung und in der Umgebung der schankriformen Papel außerdem noch lentikuläre Papeln. Es läßt sich natürlich nicht entscheiden, ob die genannten, noch dazu verschiedenartigen Sekundärsymptome in ätiologischer Hinsicht ganz oder zum Teil beiden Effloreszenzen oder der einen von ihnen ko- oder subordiniert sind. Wichtig ist dies: bei demselben Patienten gleichzeitig, weit voneinander entfernt, eine Reinduration und eine schankriforme Papel, jede außerdem begleitet von einer regionären Lymphdrüsenschwellung. Wahrhaftig ein Grund mehr, an die Identität der beiden Krankheitsformen zu glauben.

Und es besteht auch tatsächlich völlige Identität bis auf einen Punkt, das ist die Lokalisation: die Reinduration tritt nur an der Stelle des früheren Primäraffekts, die schankriforme Papel überall, außer an dieser Stelle auf. Und diese Differenz ist in Wirklichkeit völlig unwichtig; denn das eine Mal kommen die an der Stelle des früheren Primäraffekts, das andere Mal die sonst irgendwo auf der Haut liegen gebliebenen Spirochaeten zur Entwicklung. Hierbei sind sonst alle wesentlichen Vorgänge und Symptome völlig dieselben. Es hieße also, allen biologischen und klinischen Erscheinungen Gewalt antun, wollte man auch nur einen wesentlichen Unterschied zwischen der Reinduration und den schankriformen Papeln konstruieren.

Wenn wir trotzdem den engeren Begriff der Reinduration nicht fallen lassen, so geschieht dies aus historischen und praktischen Gründen. Nur eine Pflicht legt uns unsere Darlegung auf, nämlich die bei der vermeintlichen Verschiedenheit zwar bisher gerechtfertigten, jedoch bei der tatsächlichen Wesensgleichheit völlig unstatthaften verschiedenartigen Benennungen zu vereinfachen und nur die fest eingebürgerten, oder das Wesentliche wiedergebenden Bezeichnungen gelten zu lassen.

Treffend gibt die Bezeichnung Reinduration den sich dabei abspielenden Prozeß der Wiederverhärtung des früheren Primäraffektes kund. Zulässig ist wohl auch noch — obwohl es sich nicht um einen Schanker, sondern um eine Papelform handelt — der Ausdruck Schanker redux, weil rein klinisch der alte Schanker zurückkehrt und oftmals von ihm aus wie sonst von einem Schanker eine weitere Lues sich entwickelt. Ausdrücke wie Syphiloma schancriforme, Chankroid, Repullulatio, Chancre induré sollte man ablehnen. Auf der andern Seite spreche man nur von indurierten oder schankriformen Papeln: sie sind ja tatsächlich Papeln, oft sogar gleichzeitig zusammen mit anderen Papeln, nur mit der Besonderheit, daß sie indurieren oder schankriform erscheinen. Weit weniger passend ist der Ausdruck Pseudoschanker bzw. -Sklerose und -Pri-

märaffekt, da von ihm ja nur höchst selten, wie von einem Schanker, eine weitere Lues entsteht. Völlig weg aber mit allen übrigen Ausdrücken.

In innigem Zusammenhang mit den bisher besprochenen Gebieten der Reinfektion, Reinduration und schankriformen Papeln steht die Frage der **Superinfektion**, die hier noch einer Besprechung bedarf.

Superinfektion heißt Überinfektion, also Infektion mit frischem syphilitischen Gift, während noch die alte Syphilis besteht. Sie steht also im Gegensatz zu der Autoinfektion, die uns bei der Reinduration und den schankriformen Papeln begegnet ist. Eine Superinfektion ist denkbar, seitdem wir wissen, daß es eine absolute Immunität bei der Lues nicht gibt. Es ist ja experimentell nachgewiesen, daß z. B. im ersten Stadium eine allgemeine Immunität noch nicht besteht und daher syphilitisches Virus eine gewisse Zeit nach der ersten Infektion noch haftet. Bekannt ist der von Finger (26) zitierte Fall Queyrats, wo bei einem 22jährigen Mann im Laufe eines Monats nacheinander 15 Primäraffekte auftraten. Doch haben diese Impfschanker (man nennt sie Chancres successives) bereits die Eigentümlichkeit, daß ihre Inkubationsdauer kürzer ist und die Entwicklungsform hinter einem durchschnittlichen Primäraffekt zurückbleibt. Später läßt sich dieser Impfschanker nicht mehr hervorrufen, sondern es entsteht dann an der Impfstelle die Form, die der Luesperiode entspricht, in der sich z. Z. der Patient befindet. Es würde also etwas ganz Außergewöhnliches bedeuten, wenn z. B. in der Tertiärperiode bei natürlicher Infektion ein Primäraffekt entstünde, während doch nach den Gesetzen des Experiments eine gummaartige Form zu erwarten wäre. Und doch sind tatsächlich einzelne Beispiele in der Literatur bekannt, wo unter natürlichen Verhältnissen bei noch bestehenden Anzeichen von kongenitaler Lues oder bei Lues gummosa gleichzeitig ein Primäraffekt entstanden ist, in einem Fall sogar mit nachfolgendem Exanthem, so daß hier alle 3 Stadien der Lues neben einander bestanden haben. Diese Beobachtungen entstammen jedoch der älteren Literatur



und geben insofern zu Bedenken Anlaß, als man damals die modernen diagnostischen Hilfsmittel, wie Spirochaeten und W.-R. noch nicht kannte, und andererseits manche einer Lues oft täuschend ähnlich sehende Krankheitsbilder z. B. Sporotrichosis noch nicht ausschließen konnte. Ein Irrtum wäre also in diesen Fällen, wie auch M. v. Zeissl hervorhebt, sehr wohl möglich.

In neuester Zeit ist allerdings noch ein Fall von Superinfektion bei gleichzeitiger Tabes von Pöhlmann (24) berichtet worden, doch ist die Diagnose der Tabes in diesem Fall so wenig geklärt, daß wir diese Superinfektion so ohne weiteres nicht als beweiskräftig ansehen dürfen.

Ferner berichtet Stern über einen Fall, wo bei einem Patienten mit Lues hereditaria tertia kurz nach einem Koitus ein am Penis lokalisiertes Ulkus mit positivem Spirochaetenbefund und innerhalb 3 Monate ein Exanthem auftrat. Die Diagnose der kongenitalen Lues ist aber, wie der Verf. auch selbst hervorhebt, nicht ganz zweifelsfrei, auch die frischen Luessymptome sind nicht ganz eindeutig, so daß dieser Fall kein sicherer Beweis für eine Superinfektion ist.

Nun hat vor wenigen Jahren Lipschütz in einer umfangreichen Arbeit die Frage der Superinfektion kritisch besprochen und selbst 2 Fälle mitgeteilt, die er als einwandsfreie Superinfektionen ansieht. Er will den Begriff Superinfektion auf die Periode mit floriden Sekundärsymptomen eingeschränkt wissen, da nur in dieser Zeit das Vorhandensein tatsächlicher aktiver syphilitischer Prozesse gewährleistet sei. Selbst wenn man die meisten der von ihm angeführten Gründe als stichhaltig ansehen muß, so kann man doch heute, wo unsere Kenntnisse wesentlich erweitert sind, die Forderung der Einschränkung nicht mehr völlig anerkennen. Man muß doch wohl heute auch in einer positiven W.-R., sicherlich aber in einer Lues III oder Lues IV einen aktiven luetischen Prozeß sehen. Man kann daher auch nicht umhin, die Superinfektion auch auf die Zeit der Latenz mit positiver W.-R., soweit diese nicht von der inzwischen erfolgten Neuinfektion



ausgeht, ferner auf die Periode der Lues III und Metalues auszudehnen.

Es ist hier nicht beabsichtigt, die beiden Fälle selbst einer eingehenden Kritik zu unterziehen. Die Beweisführung ist auch dem Verf. so vorzüglich gelungen, daß ein dritter an dem Gesagten kaum etwas auszusetzen vermag. Es könnte höchstens befremden, daß, obwohl im Falle 2 ein Koitus negiert wird, bei der Lage der Verhältnisse (Gonorrhoe und Phimosenoperation) auch höchst unwahrscheinlich erscheinen muß, doch eine Infektion von außen angenommen ist. Vielleicht läßt sich auch der Gedanke nicht absolut von der Hand weisen, daß trotz der Größendifferenz usw. — zumal die histologischen Bilder der schankriformen Papel usw. sicherlich noch nicht völlig geklärt sind — keine fremdartige Infektion, sondern eine schankriforme Papel vorgelegen hat. Doch sollte diese Frage nur kurz berührt werden. Auffallend ist auf jeden Fall, was Lipschütz auch selbst anerkennt, daß z. Z. der Sekundaria ein Primäraffekt und keine Papelform entstanden ist, was der Verf. mit der zeitlich und örtlich wechselnden Immunität zu erklären sucht. Auffallend ist ferner dies: Von Lipschütz wurden in einem Jahre 2 Fälle von Superinfektion beobachtet. Er selbst hält infolgedessen im Gegensatz zu der Reinfektion, die er als eine absolute Seltenheit ansieht, das Vorkommen einer Superinfektion für relativ häufig und meint, daß die von ihm beschriebenen Fälle den Anfang eines größeren Beobachtungsmaterials bilden würden. Aber gerade das Gegenteil ist geschehen. Es sind weiterhin zahlreiche Reinfektionen beobachtet worden (siehe die vielen Fälle von Gennerich [25]). Aber obwohl sicherlich von allen Seiten auch der Frage der Superinfektion großes Interesse entgegengebracht ist, und wir selbst stets nach einschlägigen Fällen gesucht haben, ist doch in den seither verstrichenen 5 Jahren kein einziger einwandsfreier Fall,[1]) soweit mir bekannt ist, veröffentlicht worden. Hiermit ist sicherlich die ungeheure

[1]) Es sind mehrere, aber nicht einwandsfreie Fälle beobachtet, cf. Abulow (31) und Selenew (32).

Seltenheit der Superinfektion bewiesen, ja wir können versucht sein, sogar einen Schritt weiter zu gehen und auf Grund unseres eigenen umfangreichen, seit einigen Jahren genau darauf untersuchten Materials, sowie der zahlreichen Experimente und der Literatur die Frage aufzuwerfen, ob es denn überhaupt eine einwandsfreie Superinfektion gibt. Mir scheint, wir dürfen trotz der Lipschützschen Fälle den Standpunkt einnehmen, daß man, solange nicht weitere einwandsfreie Beobachtungen das Gegenteil erweisen, noch nicht berechtigt ist, Superinfektionen anzuerkennen.

Wie schwer überhaupt bei manchen Krankheitsbildern unter Umständen eine einwandsfreie Einordnung der Krankheitssymptome sein kann, mögen 2 hier kurz skizzierte Krankheitsfälle beweisen.

Fall I. J. M., 19 Jahre. **I. Lues:** Inf. 20./V. 1914. Nach reichlich 2 Wochen Wunde bemerkt.

24./VII. 1914. Am Penisschaft rechts unten ein 10pfennigstückgroßes, kreisrundes, wenig hartes, indolentes, oberflächliches Ulkus mit zahlreichen Spirochaeten. W.-R. positiv.

25./VII. 1914. Lumbalpunktion: Druck: 170 — 7 *ccm* — 110.
Lymphoz.: 5.
Nonne: negativ
$MgSO_4$: negativ
Nissl: $2^1/_2$
W.-R.: negativ.

28./VII.—2./X. 1914. Salvarsan 8 mal 0·3 intravenös,
Kalomel 12 mal 0·05 intramuskulär.

9./X. 1914, 18./XII. 1914, 28./IV. 1915, 1./VIII. 1915, 17./VIII. 1915. W.-R. negativ.

II. Lues? 3./VIII. 1915. Coitus suspectus mit sicher luetischem Mädchen.

25./VIII. 1915. Kleine Wunde bemerkt.

31./VIII. 1915. Narbe vom früheren P. A. rechts unten am Penisschaft erkennbar. Jetzt an der Glans rechts oben, nahe der Urethra, eine erbsengroße indolente, wenig erhabene Erosion. Spir. positiv (wenig). Leistendrüsen fast gar nicht geschwollen; die übrigen Drüsen o. B.

7./IX. 1915. Erosion pfennigstückgroß, induriert. Linke Leistendrüse typisch geschwollen, rechts geringer. W.-R. negativ.

10./IX. 1915. Erosion größer. Leichte Exulzeration. Bild einer Sklerose. Spir. positiv (zahlreich).



20./IX. 1915. Ulkus etwas flacher. W.-R. negativ. Keine Lues II.

25./IX. 1915. Am rechten inneren Präputialblatt an der Abklatschstelle der Exulzeration über erbsengroße, indurierte papulöse Effloreszenz. Spir. positiv (mäßig zahlreich) (Abklatschform?).

29./IX. 1915. Status idem. Keine Lues II am Stamm.

2./X. 1915. Status idem.

5./X. 1915. W.-R. negativ. Ulkus fast geheilt. An Glans einige kleine Papeln (Spir. positiv). Keine Sekundaria am Stamm.

7./X. 1915. und 9./X. 1915. Status idem.

12./X. 1915. Status idem. W.-R. negativ.

18./X. 1915. W.-R. fraglich. Keine Sekundaria.

22./X. 1915. W.-R. fraglich.

25./X. 1915. W.-R. zweimal positiv, einmal fraglich. Keine Sekundaria.

2./XI. 1915. Status idem.

5./XI. 1915. W.-R. positiv (dreimal).

12./XI. 1915. Ulkus verheilt.

15./XI. 1915. An rechter Oberlippe, auf die Schleimhaut übergreifend, pfennigstückgroße, indurierte, scharf geschnittene erhabene Erosion. Spir. pall. + +.

23./XI. 1915. Annuläre Roseola?

25./XI. 1915. Deutliche annuläre Roseola am vorderen Stamm und seitlichen Thorax. Krustöse Papeln auf dem Kopf.

26./XI. 1915. Lumbalpunktion: Druck: 190 — 10 *ccm* — 140.
Lymphoz.: 2
Nonne: negativ
$MgSO_4$: negativ
Nissl: 2.
W.-R.: negativ.

27./XI. 1915. Nach Salvarsan 0·3 intravenös Herxheimersche Reaktion der Roseola.

27./XI. 1915—4./II. 1916. Salvarsan 11 mal 0·3 intravenös. Kalomel 15 mal 0·05 intramuskulär. Danach völlige Abheilung.

11./II. 1916. W.-R. negativ usw.

Wir haben also nach einer anscheinend abortiv verlaufenen Lues I mit positiver W.-R. und normalem Liquor nach 10monatlicher Latenz, 3 Wochen nach einer anscheinenden Infektion, einen zweiten, örtlich vom früheren getrennten, typischen „Schanker" mit regionärer Drüsenbeteiligung. Etwa 4 Wochen nach Bildung dieses „Schankers" entsteht ein Abklatschschanker. Inzwischen geht der erste Schanker zurück, in seiner Umgebung entstehen Papeln. Die W.-R. bleibt lange negativ und wird erst 11—12 Wochen



nach der fraglichen Neuinfektion positiv. Fast $3^{1}/_{2}$ Monate danach bildet sich eine schankriforme Papel an der Lippe und erst nach weiteren 10 Tagen, also 16 Wochen nach der fraglichen Neuinfektion kommt es zu einer starken Disseminierung der Lues (annuläres Exanthem und krustöse Papeln auf dem Kopf). Lumbalpunktion ist in dieser Zeit normal.

Hätte man hier den weiteren Verlauf nicht abgewartet, sondern sich mit dem früheren Primäraffekt, dem positiven Spirochaeten — Drüsen — vielleicht auch noch Lumbalpunktionsbefund begnügt, so hätten sicher die meisten Beobachter eine neue Infektion (Reinfektion) angenommen. Doch ließ sich bei weiterer Beobachtung zeigen, daß es sich in Wirklichkeit offenbar um eine schankriforme Papel gehandelt hat. Natürlich ist es nicht ganz unmöglich, daß es sich doch vielleicht um eine Infektion mit fremden Spirochaetenmaterial gehandelt hat, welche dann aber weiterhin im Körper nicht den gesetzmäßigen Verlauf nehmen konnte, weil an einzelnen Stellen noch eine gewisse Immunität vorhanden gewesen ist. Jedenfalls läßt sich dieser Fall unter keinen Umständen als sichere Reinfektion ansprechen. Die ganze weitere Entwicklung mit dem folgenden Abklatschschanker und der später auftretenden schankriformen Papel, sowie dem atypisch nachfolgenden Rezidivexanthem, zeigt uns einen sehr eigentümlichen Verlauf der Immunitätsverhältnisse bei der Lues.

Nun noch kurz ein zweiter Fall.

2. Fall O. W., 25 J. **I. Lues:** Inf. Juli—August 1914.

September 1914 wegen Lues I und II einmal Salvarsan intravenös und zweimal Kalomel intramuskulär.

Februar 1915. W.-R. positiv, 2 Hg-Injektionen.

Mai 1915. W.-R. positiv. 4 mal Neosalvarsan intravenös, 14 mal Kalomel intramuskulär.

Dezember 1915 W.-R. negativ.

II. Lues?

20—22./II. 1916. Coitus suspectus. Lange Wochen vorher wird Koitus negiert.

10—12./III. 1916. „Schanker" bemerkt.

21./III. 1916. Am mittleren oberen Penisschaft ein pfenniggroßes, oberflächliches, reines, plattenförmiges Ulkus. Spir. + +. An Raphe des distalen Penis pigmentierte Narbe (= früherer P. A.). Typische Leistendrüsen links. W.-R. positiv.

23./III. 1916. W.-R. positiv. Beginn der Behandlung.

Hier also eine nach einer Infektionsmöglichkeit und nach Ablauf der typischen Inkubation auftretende typische Sklerose fern vom früheren P. A., sogar begleitet von typischer Drüsenschwellung.

Man möchte an Reinfektion denken, wenn nicht die W.-R. positiv wäre (4 Wochen nach der Infektion). Also hier die positive W.-R. noch von der ersten Lues her, diese mithin noch nicht ausgeheilt, also keine Reinfektion — jedenfalls nicht in unserem Sinne — sondern wir können nur die Diagnose schankriforme Papel stellen; also eine Autoinokulation, so sehr man auch versucht ist, diese schankriforme Papel auf eine Infektion mit fremden Spirochaeten zurückzuführen.

Übersicht: Die Reinduration und schankriformen Papeln sind gleichartige Krankheitsformen und entstehen in der Sekundär- seltener der Tertiärperiode bei günstigen Immunitätsverhältnissen als Reaktionsprodukt isolierter, der Sterilisierung entgangener Spirochaetennester Sie sind Rezidive der Lues, wie die übrigen Hautrezidive mit der Besonderheit, daß sie — als Ausdruck eines isolierten Spirochaetenherdes in einem fast sterilisierten Organismus — die Form der Sklerose annehmen. Spirochaeten sind in ihnen meist nur in geringer Zahl vorhanden, werden daher bei der Untersuchung oft nicht gefunden. Relativ häufig kommt es zu einer regionären Drüsenschwellung, nur selten zu einem Exanthem, das alsdann meist den Charakter einer Rezidivform trägt. Doch kann auch jegliche Sekundariaform vorher oder gleichzeitig oder später ohne jeden ätiologischen Zusammenhang auftreten. Die W.-R. ist, wie auch sonst beim Hautrezidiv, oft positiv sie kann aber auch negativ sein oder zumal bei ausgesprochenem Charakter einer Generalisierung, in der üblichen Zeitfolge von der negativen in die positive Phase umschlagen. In solchen Fällen macht dann der Organismus — besonders

oft von der Reinduration aus, weil sich hier die Spirochaeten infolge der narbigen Abschließung besonders lange im Zustand der fakultativen Pathogenität halten können, während der übrige Körper bereits sterilisiert ist — eine zweite Infektion mit seiner eigenen Lues durch (Autoinfektion).

Da diese Autoinfektion genau denselben Verlauf zeigt wie eine Reinfektion, kann es bisweilen sehr schwer sein, die beiden Formen von einander zu trennen, ja dies ist unter Umständen völlig unmöglich, z. B. dann, wenn der Reinfektionsschanker an der Stelle des früheren Primäraffekts sitzt. Wenn es auch für den weiteren Verlauf des einzelnen Luesfalles offenbar gleichgültig ist, ob die Generalisierung mit dem eigenen oder fremden Virus stattfindet, d. h. eine Autoinokulation oder Reinfektion vorliegt, so ist doch im allgemeinen die Frage der Reinfektion hinsichtlich der Heilbarkeit der Lues von so großer praktischer Bedeutung, daß man nur wirklich einwandsfreie Fälle als Reinfektion gelten lassen darf, d. h. solche Fälle, die vor der Reinfektion mit allen uns zu Gebote stehenden Methoden keine Anzeichen der Lues mehr erkennen lassen und dann eine einwandsfreie neue Infektion mit der gesamten klinischen und serologischen Generalisation in der üblichen Zeitfolge durchmachen. Mit absoluter Sicherheit ist allerdings auch in solchen Fällen die Heilung der ersten Lues nicht bewiesen, ja diese läßt sich absolut sicher mit unseren heutigen Kenntnissen überhaupt nicht beweisen (17, 37). Trotzdem bleibt der große Wert der Reinfektion als der relativ sicherste und praktisch genügende Beweis für die Heilung einer Syphilis bestehen.

Superinfektion ist, wenn wir von dem Chancre successive absehen, nach Lage der Experimente und der praktischen Erfahrung sehr unwahrscheinlich, zumal in dem Sinne, daß das zum Haften gebrachte Virus eine Sklerose hervorrufen soll. Auf keinen Fall darf man sie auf die Sekundärperiode einschränken, sondern muß sie auch auf die Latenz mit positiver W.-R., sowie die Periode



der Lues III und Metalues ausdehnen. Doch ist man vorläufig überhaupt nicht berechtigt, von Superinfektion zu sprechen. Die endgültige Entscheidung in der Frage der Superinfektion können erst weitere einwandsfreie Beobachtungen erbringen.

Literatur.

1. Neisser. Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis, Berlin 1911. — 2. Finger und Landsteiner. Arch. f. Derm. u. Syph. Band LXXVIII. — 3. Benario. Die Reinfektionen bei Syphilis. Sammlung zwangloser Abhandlungen. 1914. — 4. Bering. Münch. m. Woch. 1911. Nr. 18. — 5. Lipschütz. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. CIX — 6. Hoffmann. Dermat. Zeitschr. Bd. XV. H. 5. — 7. Schüller. Berl. klin. Woch. 1912. Nr. 4. — 8. Müller, R. Dermat. Zeitschr. Bd. XVIII. H. 9. — 9. Wolff und Mulzer. Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten. 1914. — 10. Audry. Annales de Dermatol. et de Syph. 1912. p. 241. — 11. Ravaut. Annal. de Dermat. et de Syph. 1912. p. 716. — 12. Bettmann. Deutsche med. Woch. 1911. Nr. 10. — 13. Hoffmann. Dermat. Zeitschr. Bd. XII. H. 8. — 14. Weiß. Venerische und Hautkrankheiten. 1900. p. 379. — 15. Lesser. Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1906. p. 131. — 16. M. v. Zeissl. Lehrbuch der vener. Krankheiten. 1902. p. 261. — 17. Joseph. Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten. 1915. p. 33. — 18. Kopp. Lehrbuch der vener. Erkrankungen. 1889. pag. 240. — 19. Finger. Die Geschlechtskrankheiten. 1913. — 20. Buschke. In Rieckes Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1912. pag. 625. — 21. Letzel. Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten. 1892. p. 158. — 22. Thalmann. Münch. medizin. Woch. 1907. Nr. 13. — 23. Frihoes. Dermatologische Zeitschr. Bd. XVIII. H. 6. — 24. Pöhlmann. Münch. med. Woch. 1914. Nr. 45. — 25. Gennerich. Münch. medizin. Woch. 1913. Nr. 43. — 26. Handbuch der Geschlechtskrankheiten. II. Bd. Herausgegeben von Finger, Jadassohn, Ehrmann, Grosz. — 27. Müllern-Aspegren. Dermatolog. Zeitschrift. Bd. XX. H. 12. — 28. Lang, E. Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten. 1904. — 29. Neumann, J. Syphilis. 1896. — 30. v. Düring. Klinische Vorlesungen über Syphilis. 1895. — 31. Abulow. Russische Zeitschr. f. Haut- u. vener. Krankheiten. Bd. XIX. Jan. 1910. Ref. d. Monatsschr. f. prakt. Dermat. 1910. p. 358. — 32. Selenew. Russische Zeitschrift für Haut- u. vener. Krankheiten. Bd. XIX. Jan. 1910. Ref. d. Monatsschr. für prakt. Dermat. 1910. p. 358. — 33. Scholtz. Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten. 1913. — 34. III. internationaler Dermatologen-Kongreß. 1898. p. 197 ff. Diskussion über Reinfektion. — 35. H. v. Zeissl. Lehrbuch d. Syphilis. 1888. — 36. Hanaček. Dermatol. Wochenschr. 1912. Nr. 7. — 37. Stern. Dermatol. Zeitschrift. Bd. XIV. H. 4. — 38. Finger. Die Syphilis und die venerischen Krankheiten. 1901. p. 97. — 39. Hutchinson, J. Syphilis, bearbeitet von A. Kollmann. Leipzig 1888. — 40. Schleicher. Dermatol. Zeitschrift. Bd. XXI. H. 5. — 41. v. Veress. Dermatologische Wochenschrift. Bd. LIV.

Nervenzellen der Haut.

Von **C. Kreibich.**

(Hiezu Taf. XXVI u. XXVII.)

Es war ein naheliegender Gedanke, mit der von mir in die Technik der Nervenfärbung eingeführten Rongalitweißmethode zu einigen Fragen der Nervenhistologie Stellung zu nehmen, wie dies seither Häggqvist bereits getan hat. Vervollkommnung der Technik gestattete, hauptsächlich zu zwei Fragen sich zu äußern: *a)* Kerne der Schwannschen Scheide, *b)* Langerhanssche Zellen.

a) Kerne der Schwannschen Scheide. Die Frage ist: Sind die Zellen der Schwannschen Scheide dem Nerven angelagerte mesodermale Zellen — Koelliker, oder gehören sie als ektodermale Gebilde dem Nerven selbst an — Oskar Schultze, nach Untersuchungen an der Amphibienlarve. Für den ektodermalen Charakter tritt unter anderen auch Alfred Kohn auf Grund seiner Untersuchungen an der dorsalen Spinalnervenwurzel der Kaninchenembryonen ein.

Zur Darstellung der Nervenzellen habe ich meine Methode dahin modifiziert, daß ich die Konzentration des Rongalitweiß auf die Hälfte herabsetzte, die Färbung ausdehnte und zur Erzielung feinerer Niederschläge häufig Hühnereiweiß der Lösung zusetzte. Es kamen also 2—3 Tropfen Rongalitweiß auf 100 *g* physiologischer Kochsalzlösung in Verwendung, mit oder ohne Zusatz von 5 *g* Hühnereiweiß. Die Färbung wurde unter Kontrolle des Effektes auf 2—6 Stunden ausgedehnt.



Die gewonnenen Bilder waren vielfach von großer Schönheit, zeigten ein dichtes subepitheliales Nervennetz, in welches vielfach Nervenzellen eingeschaltet waren (Fig. 1). Von diesen erwiesen sich für das Studium der Zellen selbst nur die schwächer gefärbten brauchbar.

Fig. 2 zeigt ein solches in einer Papille gelegenes Nervengeflecht; hier erkennt man schon ganz deutlich, daß die Nervenfasern Protoplasmafortsätze einer mit einem deutlichen Kern versehenen Zelle sind, daß die von einer Zelle abgehenden Fasern in Verbindung treten mit den Fasern, die von einer zweiten Zelle stammen.

Taf. XXVII gibt die Zellen bei Immersionsvergrößerung wieder.

Fig. 3, 4, 5, 6 zeigt Zellen mit ovalem, herzförmigem Kern und deutlichen Kernkörperchen. Entsprechend den von der Zelle abgehenden Nervenfasern sieht man der Kernwand breit aufsitzend dunkelblau gefärbte körnchenförmige Substanz in die Faser übergehen und den zentralen Anteil der Faser, i. e. Achsenzylinder, bilden.

Die ganze Zelle ist von einer Zellmembran umgeben, die auch die Nervenfasern von außen bekleidet. Der eine oder der andere Fortsatz zeigt bei seinem Abgang von der Zelle eine dichte Auflagerung vital gefärbter Masse, bei intensiver Färbung ist die ganze Zelle mit dieser intensiv gefärbten Masse bedeckt. Andere Zellen zeigen wieder nur einzelne Schollen besonders deutlich im zentralen Anteil der bereits abgegangenen Faser.

In Figur 3 hat die färbbare Substanz fibrilläre Anordnung; es ziehen anscheinend solche Fibrillen über dem Kern, von einem Fortsatz zum anderen. Nach Übergang von Kernsubstanz in die Faser, Beziehung des Kernkörperchens zu derselben haben wir intensiv, aber vergeblich gesucht. Die abgebildeten Zellen wurden aus einer großen Anzahl ganz gleich gesehener ausgewählt; als beweisend wurden immer nur Zellen angesehen, wo im Kern zugleich auch das Kernkörperchen gesehen wurde. Aus den Bildern geht mit absoluter Klarheit hervor, daß die beschriebenen Zellen echte Nervenzellen, Neurozyten im Sinne Kohns

sind, deren Protoplasmafortsätze eben die Nervenfasern sind. Derselbe Befund konnte mit der gleichen Bestimmtheit auch an anderen Objekten erhoben werden; es seien in der Richtung genannt der Peritonealüberzug des Darms (Kaninchen), Samenbläschen des Meerschweinchens, Kornea des Rindes, des Meerschweinchens und Kaninchens. Bei protrahierter Färbung treten an Knickungsstellen der Nerven, aber auch im Verlaufe violett gefärbte, oft deutlich begrenzte runde Kugeln auf; sie bestehen aus einer Farbstoffdurchtränkung des angrenzenden Gewebes und sind durch die Färbung entstandene Artefakte.

b) Langerhansche Zellen.

Besteht über die Nervenzelle in der Kutis nur die geteilte Ansicht, ob sie mesodermal oder ektodermal ist, so gehen die Meinungen über die Natur der Langerhansschen Zelle viel weiter auseinander.

Langerhans selbst schwankt zwischen der bindegewebigen und nervösen Natur der Zellen und neigt schließlich zur letzteren. Biesiadecky hält sie für Wanderzellen, auch Arnstein. Merkel erklärt sie für pigmentlose Pigmentzellen (Bindegewebszellen). Stöhr sieht in ihnen veränderte Epithelzellen; nach der Ansicht Kromayers sind es Epithelzellen, ihre Fortsätze aber Niederschläge im Stachelpanzer der Epithelzellen. Kölliker, der die Zellen zuerst sah, hält sie schließlich für nervöse Elemente und eine ähnliche Auffassung hat Eberth, Podkopajew, Ditlevsen. Zu der Ansicht, daß die Langerhanssche Zelle eine nervöse ist, kommt in der letzten Zeit, wie bereits erwähnt, auch Gösta Häggqvist und zwar nach Anwendung der Rongalitweißmethode. Bei obiger protrahierter Färbung kommen Nervenzellen und Langerhanssche Zellen gleichzeitig zur Darstellung. Wenn nun auch bei letzterer die Färbung etwas später eintritt, so besitzen zweifellos beide Zellen die gemeinsame Eigenschaft, sich vital zu färben, bevor die umgebenden Epithelzellen Farbstoff angenommen haben. Der Kern beider ist manchmal etwas metachromatisch gefärbt, Farbschollen treten in beiden auf, und bei Überfärbung kann in beiden

der Kern damit vollkommen überdeckt sein. Es gehört längere Übung dazu, um beide Zellen voneinander zu unterscheiden. Die Unterscheidung gelingt schließlich dadurch, daß die Fortsätze der Langerhansschen Zellen eben doch nicht den Bau der Nervenfaser haben, daß man die Zelle nirgend in einen Achsenzylinder sich fortsetzen sieht. Viel wichtiger erscheint mir endlich die Tatsache, daß bei obiger Färbung in den Fortsätzen der Langerhansschen Zellen öfter ein grünlicher Farbenton auftritt, der auf die Färbung von geringen Pigmentmengen zurückzuführen ist, und der zu einer sehr deutlichen Kontur der Fortsätze führt. Tatsächlich ergeben sich dann weiter alle Übergänge von derartig schwach pigmentierten Zellen zu solchen, welche mehr Pigment enthalten. Die Ausläufer dieser Zellen sind oft erstaunlich reichlich, weitreichend und stark verzweigt, vielfach den Interepithelialspalten folgend; aber schließlich sind es doch immer echte Zellfortsätze (Fig. 7). Die Zellen enthalten nicht zu selten zwei Kerne, meist mit viel deutlicheren Kernkörperchen und Kernmembran als die Nervenzellen. Ähnliche Zellen findet man am Kaninchenohr. Die Langerhansschen Zellen gehören durchaus dem Epithel an, liegen meist an der basalen Grenze desselben und senden ihre Fortsätze oft hoch ins Epithel hinauf. Es finden sich in den Fortsätzen zwar ebenfalls Farbstoffschollen, aber echte Nodositäten, wie in den Nerven, fehlen.

Nach diesem Befunde sehe ich in den Langerhansschen Zellen Pigmentzellen, die auf einer verschiedenen Stufe der Pigmentation stehend, eine physikalisch chemische Beschaffenheit besitzen, derzufolge auf ihnen der Farbstoff bei der vitalen Färbung haftet.

Die Frage nun, ob neben diesen Langerhansschen Zellen auch echte Nervenzellen sich in der Epidermis finden, ist deshalb schwierig zu beantworten, weil aus dem Flachschnitt die Lage nicht präzis hervorgeht, am Vertikalschnitt aber die Unterscheidung der beiden Zellarten Schwierigkeiten bietet. Trotz dieser Schwierigkeit möchte ich nach meinen bisherigen Befunden annehmen, daß echte

Nervenzellen, das heißt also Zellen mit den typischen Farbstoffniederschlägen der Nervenzellen, mit Achsenzylinderfortsatz, in der Epidermis sich nicht finden. Das reiche Nervennetz, welches die Epidermis durchzieht, scheint alle seine Ausgangszellen in der Kutis zu besitzen. Dieses Netz kommt besser bei der früheren Technik (drei Tropfen Rongalitweiß auf 50 physiologischer Kochsalzlösung; Färbung 15—30 Minuten) zur Darstellung und seine obersten Ausläufer reichen, wie ich mich neuerdings überzeugen konnte, bis zwischen die Zellen der Körnerschichte der Haut, enden also fast unter der Hornschichte.

Zusammenfassung: Es läßt sich mit der Rongalitweißfärbung zeigen, daß die Haut echte Nervenzellen enthält, deren Fortsätze Nervenfasern sind und mit den Fortsätzen anderer Zellen in Verbindung treten.

Die Langerhansschen Zellen sind dem Epithel angehörige, sich vital färbende Melanoblasten. In der Epidermis reichen die letzten Nervenendigungen bis unmittelbar unter die Hornschichte. Nervenzellen scheinen in der Epidermis nicht vorzukommen.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXVI u. XXVII ist dem Texte zu entnehmen.



Dermatologische Beobachtungen während des Krieges.[1]

Von k. u. k. Regimentsarzt Privatdozent
Dr. **B. Lipschütz.**

(Hiezu Taf. XXVIII u. XXIX.)

In vorliegender Arbeit und in einer Reihe weiterer Mitteilungen soll über dermatologische Erfahrungen berichtet werden, die ich während der ersten zwei Kriegsjahre auf dem galizischen Kriegsschauplatze sammeln konnte. Da diese Beobachtungen in der Friedenszeit wenig bekannt waren und für einen Teil derselben der Zusammenhang mit dem Krieg, besonders mit den geänderten Lebensverhältnissen, wie sie der Krieg mit sich gebracht hat, zweifellos nachgewiesen werden kann, so können unsere mitzuteilenden Erfahrungen mit Recht als „dermatologische Kriegsbeobachtungen" gelten. Wie noch gezeigt werden soll, handelt es sich um Hautveränderungen, denen auch in theoretisch-wissenschaftlicher Hinsicht Interesse zukommt und dies veranlaßt mich, sie hier in übersichtlicher Schilderung zu beschreiben. Uber einen Teil derselben habe ich vor mehreren Monaten in einem im wissenschaftlichen Verein der Militärärzte der Garnison Lemberg gehaltenen Vortrag berichtet.

I. Über Erythema vasculosum.

Die Eigenart und die klinische Selbständigkeit der als Erythema vasculosum beschriebenen Hautveränderungen wurden in vielmonatlichen Beobachtungen festgestellt. Die wesentlichsten klinischen Merkmale der Affektion habe

[1]) Die Arbeit wurde mit Unterstützung aus der fürstl. Liechtensteinschen Spende ausgeführt.



ich vor Jahresfrist in einer in der „Wiener klinischen Wochenschrift“ erschienenen Arbeit beschrieben; hier lasse ich eine ausführliche, zusammenfassende Schilderung unserer Beobachtungen mit Wiedergabe von Zeichnungen, Skizzen und histologischen Bildern folgen.

Es ist einleuchtend und bedarf keiner weiteren Betonung, daß bei Schädigungen der Haut, gleichgültig ob die Noxe endogener oder exogener Natur ist, die Hautgefäße den wichtigsten und für die klinische Gestaltung der sich ausbildenden „Hautreaktion“ maßgebendsten Angriffspunkt darstellen. Was jedoch den hier anzuführenden klinischen Beobachtungen ein besonders charakteristisches Gepräge verleiht, ist die auffallende und schon makroskopisch zum Ausdruck gelangende Mitbeteiligung der Hautgefäße, woraus sich die Abgrenzung des Erythema vasculosum von anderen ihm ähnlich sehenden Bildern ergibt.

Die erste Beobachtung reicht auf Oktober 1914 zurück.

Fall I. R. N., Honvedinfanterist, gelangte Mitte Oktober 1914 auf meine dermatologische Abteilung im k. u. k. Festungsspitale Nr. 6 in Przemysl zur Aufnahme.

Anamnese: Familiengeschichte belanglos. Der wenig intelligente Kranke macht ungenaue Angaben über Darmbeschwerden, die seit acht Tagen bestehen sollen. Dem Ausschlag, der ihm geringes Jucken verursacht, hat er keine Aufmerksamkeit geschenkt; seine Dauer kann nicht angegeben werden.

Pat. war als Kind stets gesund. Vor 2 Jahren infizierte er sich mit Syphilis und wurde in einem Truppenspital in Ungarn mit Schmierkur (30 Einreibungen mit grauer Salbe) behandelt. Seit dieser Zeit wurde keine Rezidive der Syphilis beobachtet.

Status praesens: Kleiner, grazil gebauter, anämischer Mann. Der Befund an den inneren Organen normal. Es bestehen mäßige Bauchschmerzen, namentlich entsprechend dem Kolon, und häufige, flüssige Darmentleerungen ohne Blutbeimengung. Kein Fieber.

Von der anamnestisch angegebenen Syphilis läßt sich derzeit nur eine universelle Drüsenschwellung nachweisen. Die Schleimhäute sind frei von Erscheinungen.

Am Stamm findet sich ein die seitliche und die vordere Thoraxfläche reichlich bedeckendes Exanthem, während Rücken und Extremitäten fast frei sind. Die Flecke sind regellos zerstreut angeordnet, von hellroter Farbe, rundlicher Form und in der Hautebene gelegen; ihre Ränder sind teils scharf begrenzt, teils etwas verwaschen. Sie zeigen nirgends Konfluenz oder Tendenz zur Gruppierung und sind etwa erbsen-



bis linsengroß. Fast in jedem der Flecke lassen sich zarte Erweiterungen der kleinsten, makroskopisch noch wahrnehmbaren Hautgefäßchen nachweisen, die im ersten Augenblick zarte Teleangiektasiebildung vortäuschen. Auf Druck blaßt der Fleck vollkommen ab, die Gefäßerweiterungen bleiben zum Teil noch sichtbar, verschwinden aber ebenfalls vollkommen, falls der Druck zunimmt. Im Bereiche der von den Flecken nicht befallenen, normalen Haut scheint letztere ebenfalls, jedoch bei weitem nicht wie im Bereiche des Exanthems, eine etwas stärkere Füllung einzelner kleinster Hautgefäßchen aufzuweisen. Im übrigen zeigt die Haut normale Verhältnisse, sie ist blaß und namentlich frei von Exkoriationen; Jucken ist nur zeitweise vorhanden und sehr mäßig.

Kopf- und Gesichtshaut sind frei.

Eine sichere Diagnose konnte zunächst bei dem Fall nicht gestellt werden. Wenn auch eine gewisse Ähnlichkeit mit einer luetischen Roseola auffallend war, so zeigte doch das Exanthem im Vorhandensein zahlreicher zarter Gefäßerweiterungen und in seinem Verlauf Unterschiede, die seine Trennung von einem syphilitischen Ausschlag vornehmen lassen mußten. Die Wassermannsche Reaktion konnte bei unseren damaligen Arbeitsverhältnissen zwar nicht ausgeführt werden; sie hätte aber schlechtweg bloß die Syphilis des Mannes, nicht jedoch die luetische Ätiologie des Ausschlages erschließen lassen können.

Auch die Frage eines etwaigen Zusammenhanges der Hautaffektion mit dem bestehenden Darmkatarrh konnte verneint werden, da auch nach Sistieren der diarrhoischen Stühle und späterhin während des vollkommenen Wohlbefindens die Dermatose noch einige Zeit bestand, um nachher völlig zu verschwinden.

Die genaue Beurteilung der gemachten Beobachtung mußte in suspenso bleiben und von eventuell später sich darbietenden ähnlichen Fällen abhängig gemacht werden.

Schon kurze Zeit hernach hatte ich Gelegenheit, einen zweiten, besonders ausgeprägten Fall zu sehen; seine Beobachtung erstreckte sich auf einen langen Zeitraum (fast 2 Monate), wodurch nicht nur ein genaues Verfolgen der Einzelheiten ermöglicht, sondern vor allem die Gewißheit über die Eigenart und Selbständigkeit der Affektion erlangt wurde.



Fall II. F. J., Sanitätssoldat, 37 Jahre alt, im Zivilverhältnis Kaufmann, verheiratet, Vater von 4 Kindern. War früher stets gesund, hat sich nicht beobachtet und kann über das Bestehen der Flecke keine Auskunft geben.

Status praesens vom 25./I. 1915: Mittelgroßer, kräftig gebauter Mann, der interne Befund normal.

Hautbefund: Die Schleimhäute leicht injiziert. Die Haut ist weiß, vollkommen frei von Exkoriationen. Im Bereiche des Stammes zeigt sich etwas stärkere Gefäßfüllung, während sie an den Extremitäten fehlt. An der vorderen Thoraxfläche, über dem Brustbein und dessen Umgebung sind die Hautvenen stark erweitert, ferner sind in der oberen Hälfte der Interskapulargegend mehrere stärker erweiterte Hautgefäßchen größeren Kalibers (Venen?) im geschlängelten Verlauf zu sehen.

Die Gesichtshaut ist gerötet, es besteht eine mäßige Rosacea I. Grades. Vorne und auf den seitlichen Halsteilen, des weiteren über dem Brustmuskel links und auf den angrenzenden Teilen der Oberarme, spärlich auf den seitlichen Thoraxabschnitten, schließlich sehr deutlich und in reichlicher Zahl auf der Bauchhaut, rechts vom Nabel sieht man hellrote Flecke von größtenteils rundlicher, zum Teil jedoch unregelmäßiger Form, mit unscharf verwaschenen Grenzen in der Hautebene gelegen. Bei genauem Zusehen läßt sich in jedem dieser Flecke ein reichliches Netzwerk feinster Hautgefäßchen nachweisen. Auf Druck verschwindet der Fleck vollkommen, auch die Gefäßchen werden durch stärkeren Druck vollkommen zum Verschwinden gebracht. Läßt der Druck nach, so füllen sich die Gefäßchen wieder und es tritt dann der Fleck wieder in seiner früheren Ausdehnung hervor.

Die Flecke sind verschieden groß, von Erbsen- bis Hellergröße.

Auch die Rückenhaut zeigt vereinzelte Flecke, daneben spärliche Akneknötchen.

Die Haut ist leicht erregbar, jedoch läßt sich kein urtikarieller Dermographismus hervorrufen.

Es besteht mäßiges Jucken, namentlich bei Bettwärme.

Dekursus. 26./I. Die Zahl der Flecke hat bedeutend zugenommen, namentlich am Rücken.

27./I. Bis auf einzelne Flecke, die ihre Rötung noch bewahrt haben, sind die meisten abgeblaßt; in der linken seitlichen Halsgrube sind noch mehrere Flecke deutlich erhalten.

2./II. Nach einem mehrtägigen Intervall, in welchem die Haut vollkommen frei von Flecken war, läßt sich heute folgender Befund feststellen: Am Stamm, namentlich unterhalb der Mamillae, auf der Vorderfläche des Thorax und des Abdomens, zum geringen Teil auch auf den seitlichen Thoraxflächen, ferner auf der Haut des Rückens, unterhalb der rechten Skapula, schließlich in der Lenden- und Kreuzgegend findet man zerstreut angeordnete hellrote Flecke, von Mohnkorn- bis Linsengröße. Die Flecke sind unscharf begrenzt, zum Teil rundlich, zum Teil unregelmäßig konturiert, manche selbst von länglicher Form. Bei den



meisten Flecken läßt sich eine sehr ausgesprochene netzförmige, auf Druck verschwindende Gefäßzeichnung nachweisen. Die Flecke liegen in der Hautebene und zeigen keine Spur von Exkoriation, wie überhaupt die Haut sehr gepflegt erscheint.

Unterhalb der Mamillae stehen die Flecke ziemlich dicht nebeneinander, ohne zu verschmelzen.

Über dem oberen Sternum und den angrenzenden Teilen der Klavikula, bzw. über dem Sternoklavikulargelenk beiderseits sieht man keine Flecke, sondern ein feines, weitmaschiges, unregelmäßig gestaltetes Netzwerk etwas größerer Gefäßchen, die in ihrer Gesamtheit ein Dreieck mit nach unten gerichteter Spitze bilden. Durch ihren hellroten Farbenton weisen die Gefäßchen auf ihre arterielle Natur hin. Dieses Netzwerk bedeckt ein zweites, tiefer gelegenes, mit breiten Maschen versehenes Netzwerk, das sich aus weiteren, blau durchscheinenden Venen zusammensetzt. Es entsteht hiedurch ein bemerkenswertes Gefäßbild zweier einander deckender, ungleich gefärbter und ungleich große Maschen aufweisender Gefäßnetze.

Auf beiden Teilen des Halses, namentlich linkerseits, findet man kleine hellrote Flecke mit ausgesprochener Gefäßzeichnung, die jedoch in die etwas stärkere Füllung der Haut dieser Gegend und in das beschriebene Netz arterieller Gefäßchen überzugehen scheinen.

Der Nacken ist frei, ebenso die Gesichts- und Kopfhaut und die unteren Extremitäten, während die oberen ganz vereinzelte Flecke an der Innenseite beider Vorderarme zeigen. Mäßiger Dermographismus.

11./II. Am Stamm zerstreut angeordnete Flecke von Mohnkorn- bis fast Hellergröße, von hellroter Farbe und unscharf begrenzten Rändern. Bei vielen Flecken ist die Gefäßzeichnung sehr undeutlich oder gar nicht zu sehen, während sie bei anderen schön ausgeprägt ist.

Vier Querfinger unterhalb des rechten Schlüsselbeines besteht ein blaßroter Fleck von ca. 2 *cm* Länge und elliptischer Form mit ausgesprochener, grobmaschiger Gefäßzeichnung.

9./III. Nachdem durch mehrere Tage die Haut frei von Effloreszenzen war, ist am heutigen Tage wieder ein sehr deutliches Exanthem aufgetreten. Dasselbe setzt sich aus ungleich großen Flecken zusammen, bis zur Kreuzergröße. Die meisten Flecke sind rundlich, doch gibt es auch längliche oder unregelmäßig gestaltete, gelappt aussehende Flecke. Sie liegen in der Hautebene, sind von rosenroter Farbe und zeigen außerordentlich deutlich die netzförmige Gefäßzeichnung.

Der Lokalisation nach sind die meisten Flecke am Stamm und hier wiederum rechterseits zu sehen. Vereinzelt liegen sie auch über dem Brustbein und links am Hals, jedoch ist bei ihnen die Gefäßzeichnung baumförmig.

10./III. Die gestern notierten Flecke sind größtenteils abgeblaßt, zum Teil bereits verschwunden, desgleichen ihre Gefäßzeichnungen. Auf



der Rückenhaut, nahe der Mittellinie, ist eine Reihe neuer Flecke aufgetreten, die deutliche Gefäßzeichnung zeigen.

11./III. Befund wie gestern.

15./III. Nach mehrtägiger Pause sind heute hauptsächlich auf der rechten Brustseite eine große Anzahl blaßroter Flecke zu sehen, die unscharf begrenzt sind und bei genauem Zusehen, namentlich bei mäßigem Anspannen der Haut die präkapillaren Blutgefäße in netzförmiger Verzweigung injiziert aufweisen.

Von Interesse ist, daß neben den erythematösen Flecken auch einzelne eine Spur eleviert sind und ebenfalls deutliche Gefäßinjektion zeigen; ferner, daß zwei Querfinger nach außen von der rechten Brustwarze, wo zahlreiche Flecke bestehen, auch einzelne subkutan liegende und durch die Haut durchschimmernde, geschlängelt verlaufende Hautvenen sehr deutlich hervortreten, so daß es fast den Anschein hat, als wären sie ebenfalls stärker injiziert.

16./III. Die Flecke geschwunden. Die weitere Beobachtung mußte aus äußeren Gründen unterbleiben.

Im Anschluß an die Beobachtung des Falles II habe ich zu wiederholten Malen eine systematische Untersuchung der Haut bei den wegen verschiedenartiger Leiden (Ulcus molle, Enuresis, Schußverletzungen etc.) ins Spital gewiesenen Soldaten vorgenommen und habe die in den beschriebenen 2 Fällen beobachteten Hautveränderungen, bald stärker, bald schwächer ausgebildet, bei einer größeren Reihe von Kranken angetroffen, derart, daß ich in Przemysl etwa 20 und in Lemberg mindestens ebenso viele Fälle des Erythems sammeln konnte.

Ich lasse die kurze Beschreibung von zwei derartigen, gewisse Unterschiede aufweisenden Fällen hier folgen:

Fall III. K. O. 27./I. 1915.

Patient ist mittelgroß, kräftig gebaut, etwas anämisch. Der interne Befund ist normal.

Auf beiden seitlichen Halsteilen, namentlich links, ferner über dem oberen Anteil des Sternum, über der linken Klavikula, in der Herzgegend, des weiteren auf den seitlichen Anteilen der Bauchhaut, zum Teil auch des Thorax und vereinzelt am Rücken findet man ungleiche, mohnkorn- bis linsengroße, unregelmäßig umschriebene, unscharfe Grenzen aufweisende, stellenweise sogar gezackte Flecken von hellroter bis rosenroter Farbe, die auf Druck vollkommen verschwinden und bei genauer Besichtigung zahlreiche kleine, hellrote Gefäßchen zeigen; letztere lassen sich ebenfalls durch Druck zum Verschwinden bringen. Die Flecke sind unregelmäßig angeordnet und fließen, selbst wo sie dicht beisammenstehen, nicht ineinander. Es besteht mäßiger Dermographismus.

Die Haut des Kranken ist vollkommen frei von Exkoriationen, etwas blaß; sie zeigt namentlich über dem Sternum etwas stärkere Gefäßfüllung. Die in der Schnürfurche befindlichen Flecke zeigen keine Gefäßzeichnung.

29./I. Die Mehrzahl der Flecke ist geschwunden, jedoch sind einige neue aufgetreten.

30./I. Ganz vereinzelte Flecke sichtbar.

2./II. Status idem.

Fall IV. N. J., Infanterist, 30 Jahre alt, sucht das Spital wegen Phimose auf, der Ausschlag soll seit 14 Tagen bestehen.

Status praesens vom 27./IX. 1915 (Lemberger Beobachtung):

Großer, grazil gebauter Mann, die Haut gepflegt, vollkommen frei von Exkoriationen.

Man findet zahlreiche kleine Flecke in den Fossae supraclaviculares, über beiden Schlüsselbeinen, auf der vorderen und auf den seitlichen Brustflächen. Sie sind ziemlich regelmäßig angeordnet, jedoch erscheint die rechte Körperseite etwas stärker beteiligt. Spärliche Effloreszenzen sind auch auf den Vorder- und Oberarmen zu sehen. Bei den meisten Flecken kann man, namentlich beim Anspannen der Haut, eine sehr zarte, netzförmige Gefäßzeichnung nachweisen. Auf Druck verschwindet der Fleck, auf stärkeren Druck auch die Gefäßzeichnung.

Neben diesen kleinfleckigen makulösen Effloreszenzen findet man leicht papulös elevierte, höchstens zweimal stecknadelkopfgroße Effloreszenzen, von rötlichem Farbenton, die nicht den Follikeln entsprechen und bei genauem Zusehen ebenfalls stärker injizierte zarte Gefäßchen erkennen lassen.

Die Hautdecke zeigt keine Überfüllung des Kapillargefäßsystems.

5./X. Vorübergehendes, mit Temperatursteigerung einhergehendes Unwohlsein, verbunden mit rheumatischen Beschwerden. Objektiv keine Gelenksschwellung festzustellen.

Das Erythem ist zum Teil unverändert, zum Teil hat es sich zurückgebildet und zeigt einen gelblichen Farbenton.

8./X. Fieberfrei. Neuerlicher Nachschub von Effloreszenzen von hellroter Farbe und der gleichen klinischen Beschaffenheit wie am 27./IX. Sie sitzen hauptsächlich vorne und auf Seitenteilen des Brustkorbes.

13./X. Im Gegensatz zu fast sämtlichen bisher beobachteten Fällen, bei denen die Flecke in der Hautebene liegen, findet man hier über mohnkorngroße Effloreszenzen, die deutlich papulös eleviert sind und die typischen Gefäßerweiterungen zeigen. Neben diesen einen hellroten Farbenton aufweisenden Effloreszenzen sieht man bereits abgeheilte Herde, die deutlich gelblich gefärbt sind.

Von der Wiedergabe weiterer Notizen aus den Krankengeschichten kann ich um so eher absehen, als die Fälle einander gleichen und sich nur durch die Zahl der Flecke von einander unterscheiden. Ich führe daher einige Skizzen

an (Fig. 1—6), aus denen die besondere Art der Lokalisation der Flecke zu entnehmen ist und lasse nur noch zwei Beobachtungen folgen, die Offiziere betrafen, da bei ihnen genaue anamnestische Angaben zu erhalten waren und die Effloreszenzen in ihrer Beschaffenheit und in ihrem Sitz einige neue Merkmale darboten, wodurch sich das Bild einigermaßen von dem der bisher beschriebenen Fälle unterscheidet.

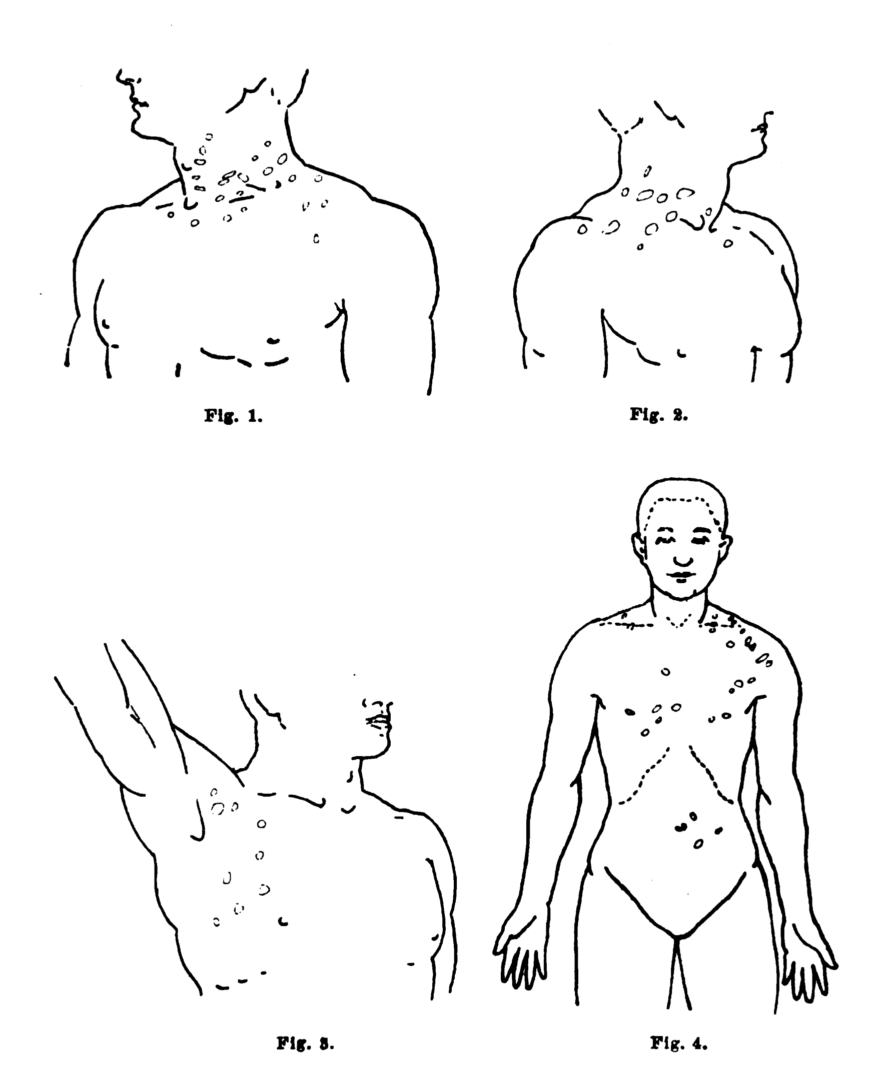


Fig. 1. Fig. 2.

Fig. 3. Fig. 4.

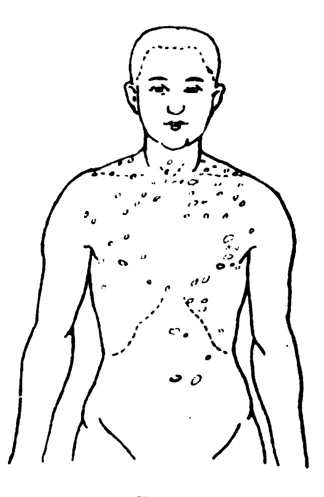


Fig. 5.

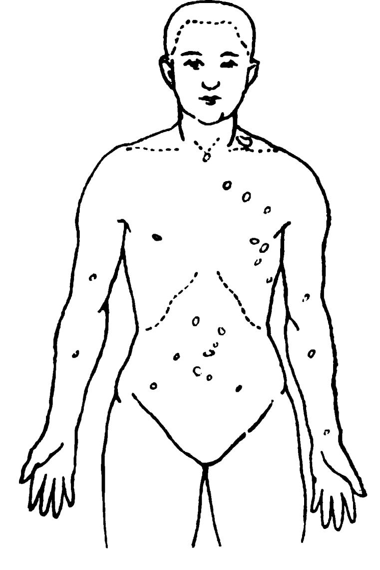


Fig. 6.

Fall V betrifft einen wegen latenter Lues der Abteilung überwiesenen Oberleutnant, der auf weißer wohlgepflegter Haut Erythemflecke von typischer Beschaffenheit aufwies, die im Laufe einer mehrwöchentlichen Beobachtung in mehrfachen kleinen Schüben aufgetreten waren. Die spärlichen Flecke waren sowohl am Stamm als auch namentlich auf den oberen Extremitäten (speziell Vorderarmen) zu sehen. Im Felde hatte der Kranke hie und da Kleiderläuse bei sich gefunden, während des Spitalsaufenthaltes keine Epizoën.

Fall VI. Anfangs Mai 1916 gelangte Hauptmann N. mit einem juckenden Ausschlag, der für Skabies gehalten wurde, auf meine Abteilung zur Aufnahme.

Status praesens: Blasser, nervöser Patient. Die Haut ist gepflegt, frei von Exkoriationen; keine Anhaltspunkte für Skabies.

Sehr spärlich am Stamm, reichlicher auf den oberen und unteren Extremitäten findet man urtikariell elevierte Flecke, die die typische Vaskularisation aufweisen. Sie sind über linsengroß, rundlich oder unregelmäßig begrenzt und sollen stark jucken. Die Hautaffektion besteht nach Angabe des Kranken seit einigen Wochen und soll rezidivieren. Kleiderläuse wurden nicht gefunden.

Die Lokalisation der Flecke auf der Haut der Extremitäten, sowie die ausgesprochen urtikarielle Beschaffenheit der Effloreszenzen im letzten Fall stellt ein den Fällen V und VI zukommendes Moment dar, wodurch sie sich von allen bisher beobachteten Formen des Erythema vasculosum unterscheiden.

Fassen wir die bisher gemachten Beobachtungen zusammen, so handelt es sich um ein bei Kriegsteilnehmern in den ersten zwei Kriegsjahren beobachtetes Hautbild, das in der Regel bloß als Nebenbefund figurierte und nur in einzelnen Fällen die Kranken veranlaßte, Spitalshilfe aufzusuchen.

Klinisch ist die Affektion charakterisiert durch das plötzliche und in Schüben erfolgende Auftreten spärlicher oder reichlicher, in der Regel in der Hautebene gelegener Flecke, deren wesentlichstes Merkmal das bei genauem Zusehen meist leicht nachweisbare Vorhandensein feinster, präkapillarer, baum-, seltener netzförmig verzweigter, injizierter Gefäßchen darstellt. Auf Druck verschwindet der Fleck vollkommen, um beim Nachlassen desselben wieder aufzutreten. Auch die Gefäßchen verschwinden auf stärkeren Druck und kommen nach Aufhören des Druckes wieder zum Vorschein — ein Moment, das das Erkennen der Einzeleffloreszenz sichert.

Der Grad der Gefäßfüllung kann dabei verschieden sein, das einemal gering und erst bei genauer Untersuchung erkennbar, während ein anderes Mal die Gefäße derart deutlich „injiziert" hervortreten und einen leuchtend roten Farbenton annehmen, daß man im ersten Augenblick selbst Teleangiektasien vor sich zu haben glaubt.

In der Evolution der Einzeleffloreszenz lassen sich zwei Phasen unterscheiden: 1. ein tonisches Stadium, das mit aktiver Hyperämie einhergeht (hellrote Farbe, makroskopisch nachweisbare Gefäßfüllung) und 2. ein Stadium des Abblassens, des Kollabierens der Gefäßchen, die Rückkehr zur Norm.

Es lassen sich somit am Aufbau der Einzeleffloreszenz zwei Komponenten: eine erythematöse und eine vaskuläre unterscheiden, wobei in der Regel erstere überwiegt. In einem Fall sah ich jedoch die Erythemflecke zurücktreten, während die Gefäßchen, in kleinen, den Effloreszenzen entsprechenden Herden angeordnet, besonders ausgebildet erschienen.



Neben der hier gegebenen Beschreibung des wichtigsten Merkmales der Einzelefflorsezenz sind die mannigfachen Schwankungen, die das Exanthem in bezug auf Form, Größe, Zahl und Sitz der Flecke aufweist, von untergeordneter Bedeutung.

Die Größe der Flecke schwankt zwischen Mohnkorn- und Kreuzergröße; charakteristisch für die Affektion ist im allgemeinen die ungleiche Größe der Einzelefflorsezenzen, entsprechend den ungleich großen Gefäßbezirken, die die Grundlage letzterer abgeben. In einem Falle konnte ein besonders großer, 3·5 *cm* langer und 1·5 *cm* breiter, unregelmäßig gestalteter Fleck in der linken Supraklavikulargrube notiert werden (Fig. 6).

Die Form der Flecke ist rundlich, elliptisch oder unregelmäßig begrenzt, selbst gelappt, die Ränder unscharf. Der Farbenton ist im allgemeinen hell- bis sattrot oder zinnoberrot; eine blaue Komponente, etwa wie beim Erythema exsudativum multiforme Hebrae konnte bei keinem der Fälle beobachtet werden, hingegen zeigten Effloreszenzen nach mehrtägigem Bestand während der Rückbildungsphase einen rötlich-gelblichen, später einen gelblichen Farbenton.

Das Exanthem zeigte gewisse, regelmäßig wiederkehrende Prädilektionsstellen, in denen die Flecke am zahlreichsten und häufigsten anzutreffen waren; es sind dies die Fossae supra- und intraclaviculares, die vordere und die seitlichen Thoraxpartien und die obere Bauchgegend. Kopf und Gesichtshaut waren in keinem unserer Fälle Sitz des Erythems; Nacken und Rücken waren selten befallen, die Extremitäten zeigten bisher nur bei 2 Fällen Flecke. Die Schleimhäute sind regelmäßig frei.

In ihrer Anordnung zeigen die Flecke weder Tendenz zur Gruppierung, noch kommt es, wenn sie dicht nebeneinander stehen, zur Konfluenz der Flecke. Eine Symmetrie in der Verteilung der Effloreszenzen ist meist nicht festzustellen, auch zeigt ihre Verteilung keine Beziehungen zu den Spaltrichtungen der Haut.

Die Zahl der Flecke schwankt nicht nur von Fall

zu Fall, sondern zeigt auch bei demselben Kranken zeitliche Schwankungen. Dabei stellt das Rezidivieren der Flecke ein besonderes Kennzeichen der Affektion dar, in dem Sinn, daß nach ein- oder mehrtägigem Bestand einzelne oder sämtliche Flecke verschwinden und daß nach verschieden langem Zeitintervall an den gleichen oder an anderen Hautstellen neue auftreten. Es lassen sich somit auf Grund der ungleichen Anzahl der Flecke und ihrer ungleichen Lebensdauer im allgemeinen zwei Formen unterscheiden: eine wohlausgeprägte klinische Form und ein mehr rudimentäres, aus einzelnen Flecken zusammengesetztes Bild und dazwischen alle möglichen Übergänge in der Ausbildung des Erythems, wobei oft nur in einer Körpergegend, am Hals, auf der seitlichen Thoraxwand etc. mehrere Flecke bestehen.

Die Effloreszenzen treten rasch, „über Nacht", auf und sind meist nach 24 Stunden restlos verschwunden; in einzelnen Fällen bleiben sie jedoch einige Tage bestehen und bilden sich langsam durch Kollabieren der Gefäße und konzentrische Einengung der Flecke, die einen gelblichen Farbenton annehmen, zurück.

Oberflächenveränderungen wurden an den Effloreszenzen nie wahrgenommen.

In der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle — und daher als Regel zu betrachten — liegen die Flecke durchaus in der Hautebene, nur in zwei oben erwähnten Fällen fanden wir auch leicht papulös oder urtikariell elevierte Effloreszenzen, die die typische Gefäßfüllung aufwiesen. Zu den Follikeln zeigten die makulopapulösen Effloreszenzen keine Beziehung.

Sie treten namentlich auf weißer, gepflegter Haut deutlich hervor und heben sich von ihr durch ihren ausgesprochen roten Farbenton ab; auf pigmentierter Haut kann der Nachweis der Flecke Schwierigkeiten bereiten.

Dermographismus war bei einzelnen Kranken vorhanden, ohne daß sich jedoch an den traumatisch gereizten Stellen die Merkmale des Erythems ausgebildet hätten.

Die Affektion besitzt entweder eine subakute, auf



wenige Tage beschränkte Dauer oder zeigt einen chronischen Verlauf. Sehen wir von den anamnestischen Angaben eines Kranken ab, denen zufolge die Hautveränderungen seit mehreren Jahren immer wieder, mit Unterbrechungen, auftreten sollen, so konnten wir bei Fall II durch objektive Untersuchung das Auftreten und Verschwinden der Flecke, also den Wechsel der Hautveränderungen durch fast zwei Monate verfolgen.

Das Erythem geht ohne Fieber und ohne Störung des Allgemeinbefindens einher; über Jucken wurde nur von einzelnen Kranken geklagt. Im allgemeinen stellte die Hautaffektion, wie bereits erwähnt, einen Nebenbefund dar; nur in vereinzelten Fällen wurde das Erythema vasculosum unter anderen unrichtigen Diagnosen (Skabies, selbst Fleckfieber bei gleichzeitig infolge eines vorübergehenden Unwohlseins bestehendem Fieber) dem Spitale zugewiesen.

Die Genese der beschriebenen Hautveränderungen beanspruchte in mehrfacher Hinsicht Interesse und veranlaßte auch ihr histologisches Substrat näher zu untersuchen.

Es gelangte unter Chloräthylänästhesie exzidiertes Gewebsmaterial von drei Fällen, das aus verschiedenen Körpergegenden (linke Schlüsselbeingegend, rechte Thoraxseite, Subskapulargegend) herrührte, zur histologischen Untersuchung. In allen Fällen handelte es sich um wohlausgebildete Flecke mit makroskopisch nachweisbarer Gefäßfüllung. Zur Fixation der Hautstückchen diente Zenkersche Lösung, die Färbung der Paraffinschnitte erfolgte mit den üblichen Methoden; für die genaue Darstellung der eosinophilen Zellen hat sich namentlich eine längere Färbung mit stark verdünnter Giemsa-Lösung bewährt.

Da die Durchmusterung der Schnitte bei allen Fällen die gleichen Veränderungen ergeben hat, so sei eine übersichtliche Schilderung der histologischen Bilder gegeben, wobei jedoch ausdrücklich auf graduelle Unterschiede, die die einzelnen Fälle zeigten, hingewiesen werden soll.

Die Epidermis war von normaler Beschaffenheit und schien nur an einzelnen Stellen ein mäßiges Ödem des Rete malpighi zu zeigen. Die Veränderungen betreffen ausschließlich das Korium und fallen schon

bei Besichtigung der Schnitte mit schwacher Vergrößerung auf. Entsprechend den makroskopischen Bildern der Hautveränderungen ist der Hauptsitz des Prozesses in und um die Gefäße lokalisiert, während das dazwischen liegende Bindegewebe, bis auf eine stärkere Vermehrung der fixen Bindegewebszellen, fast gar nicht verändert erscheint. Dabei fällt bei der Durchmusterung der Schnitte zweierlei auf: 1. In einem Fall sind die Gefäßveränderungen bloß in den Papillen und namentlich im Stratum subpapillare anzutreffen, während sie sich bei weiteren zwei Fällen auch in der Pars reticularis corii und namentlich in letzterer lokalisieren. 2. Da es sich ausschließlich um Veränderungen in und um die Gefäßchen handelt, wobei die mäßigen Infiltrate streng umschrieben sind, so zeigt die Affektion im histologischen Präparat ein aus einzelnen Herden zusammengesetztes Bild.

Der Hauptsache nach liegt eine deutliche Erweiterung und Füllung sowohl einzelner horizontal verlaufender und aufsteigender Kapillarschlingen, als auch namentlich präkapillarer und hie und da auch größerer arterieller Gefäßchen vor, zum Teil verlaufen die Gefäßchen gestreckt, parallel zur Oberfläche, mit klaffenden Lumina, zum Teil sind sie geschlängelt und verlaufen unter mäßig schiefem Winkel im Korium. Beim Durchschneiden derart geschlängelt verlaufender Gefäßchen entstehen Bilder, die für die beschriebene Affektion ein einigermaßen charakteristisches histologisches Detail darstellen. Man findet dann entweder mehrere, ziemlich dicht nebeneinander liegende — ich habe deren bis 7 und mehr gezählt — Gefäßquer- und Schrägschnitte, die zu kleinen, von mäßigen perivaskulären Infiltraten eingescheideten, rundlichen oder länglichen Haufen zusammentreten; oder man findet ein der Länge nach getroffenes, fast durch die Hälfte oder durch einen Teil des Gesichtsfeldes ziehendes, meist gerade gestrecktes Gefäßchen, an das sich dann mehrere Gefäßquer- und -schrägschnitte anreihen.

In den Durchschnitten findet man daher kreisrunde, längliche und gefaltete, bzw. leicht eingebuchtete Gefäßlumina.

Diese Bilder entsprechen durchaus den schon bei der makroskopischen Untersuchung der Hautveränderungen beschriebenen baumförmigen, seltener netzförmigen Gefäßerweiterung und -füllung.

Endovaskuläre Veränderungen sind, bis auf eine mäßige Schwellung der Endothelien der Intima in einzelnen Gefäßchen, nicht vorhanden. Das perivaskuläre Infiltrat ist entweder sehr gering (ein Fall) oder stärker ausgebildet und ist, wie schon oben angeführt wurde, streng auf die Gefäßchen beschränkt. Es besteht aus Zellen mit rundlichem, intensiv dunkel gefärbten Kern und mit sehr schmalem, oft gar nicht sichtbaren Plasma, also Lymphozyten, ferner aus größeren Zellen mit heller gefärbten Kern vom Typus der Bindegewebszellen, offenbar Abkömmlinge der Adventitiazellen und schließlich aus polynukleären Leukozyten, die oft sehr spärlich sind, in einzelnen Infiltraten ganz zu fehlen scheinen und in anderen nur durch ihre längliche Form als Wanderzellen zu erkennen sind. Besonders bemerkenswert in diesem Infiltrat ist das Vorkommen eosino-



philer Zellen sowie spärlicher Mastzellen, die bei 2 Fällen festgestellt werden konnten.

Das Infiltrat ist meist nur mäßig ausgebildet; es finden sich aber auch erweiterte präkapillare Gefäße ohne Spur eines perivaskulären Zellmantels. Bemerkenswert ist noch, daß es hie und da bei oberflächlicher Untersuchung mit schwachen Objektivlinsen den Anschein hatte, als würde ein mächtiges, rundliches, perivaskuläres Infiltrat vorliegen, während bei genauerer Untersuchung festzustellen war, daß es sich um zahlreiche, dicht nebeneinander liegende Gefäßdurchschnitte handelte, von denen jeder einen nur zweireihigen Zellmantel zeigte, so daß erst aus dem Zusammentreten der zahlreichen kleinen Gefäßdurchschnitte das erwähnte Bild resultierte.

Hie und da fanden sich schließlich auch einzelne größere arterielle Gefäßchen mit engem Lumen und stark infiltrierter Wandung, bei denen Einzelheiten schwer zu sehen waren.

In den Schnitten angetroffene Follikel, ferner im Korium gelegene Nervenästchen, Schweißdrüsen mit ihren Ausführungsgängen etc. zeigten normale Bilder. Wurde hie und da in der Nähe dieser Gebilde ein spärliches Zellinfiltrat gefunden, so ergab die nähere Untersuchung regelmäßig den Befund eines oder mehrerer kleiner Gefäßdurchschnitte, die den Kernpunkt des mäßigen Zellmantels bildeten.

Fassen wir nochmals die hier geschilderten histologischen Merkmale zusammen, so läßt sich folgendes aussagen:

1. Die Gefäße und ihre nächste Umgebung stellen den Hauptsitz der pathologischen Veränderungen dar, wobei entweder bloß der subpapillare oder auch der retikuläre Anteil des Korium mit einbezogen ist.

2. Es liegt vornehmlich eine Erweiterung und stärkere Füllung der kleineren arteriellen Hautgefäßchen vor, die gerade gestreckt oder geschlängelt verlaufen, wodurch in letzterem Falle (durch das wiederholte Anschneiden der Gefäßchen) eigenartige und wie es scheint für das Erythema vasculosum charakteristische Bilder, die oben geschildert wurden, sich ergeben.

3. Im mäßigen perivaskulären Zellinfiltrat überwiegen die Lymphozyten und Bindegewebszellen, während die Leukozyten stark zurücktreten. Bei 2 Fällen fanden sich auch reichliche eosinophile Zellen und Mastzellen.

Im Anschluß an die vorgenommene histologische Untersuchung sind wir der Frage nähergetreten, ob es durch Anwendung verschiedener Hautreize möglich ist, künstlich die für das Erythema vasculosum charakteristischen Kardinalsymptome zu erzeugen. Die Ergebnisse der mit mechanischen Reizen, Applikation von Kälte und Wärme ausgeführten Versuche waren negativ oder nicht eindeutig. Nach den genauen Angaben verläßlicher Patienten sollen die Flecke nach warmen Bädern, Schwitzprozeduren etc. stärker hervortreten, was wohl, bei Berücksichtigung unserer sonstigen bei dieser Erythemform gemachten Beobachtungen auf gewisse fluxionäre Vorgänge im Hautgefäßsystem bei Erythema vasculosum hinweisen würde, woraus sich auch das rasche Auftreten der Flecke und das ebenso rasche Verschwinden der stark injizierten Gefäßchen erklären würde. Damit könnten auch zu wiederholten Malen über dem oberen Sternum oder in der Sternoklavikulargegend wahrgenommene ausgedehnte Gefäßinjektionen ohne Fleckenbildung erklärt werden, die bei oberflächlicher Betrachtung selbst den Eindruck echter Teleangiektasien machen, aber schon nach 24 Stunden in der Regel vollkommen geschwunden sind.

Die in den histologischen Untersuchungen bei 2 Fällen sehr ausgesprochene Gewebseosinophilie veranlaßte mich auch, das Blut der die Veränderungen des Erythema vasculosum zeigenden Kranken auf das Vorkommen bzw. Vermehrung eosinophiler Zellen zu untersuchen. Wenn es auch aus äußeren Gründen nicht möglich gewesen ist, diese Untersuchungen systematisch und quantitativ durchzuführen, so läßt sich doch auf Grund der bei mehreren Fällen vorgenommenen Untersuchungen zweifellos eine Vermehrung der eosinophilen Leukozyten, die schätzungsweise etwa das Doppelte der normalen Werte betragen dürfte, behaupten. Es würde sich empfehlen, in späteren Untersuchungen diese hier angeschnittene Frage weiter zu verfolgen.

Versuchen wir nun, der Frage der Genese des Erythema vasculosum näher zu treten, so weisen sowohl die Klinik als auch die Ergebnisse der histologischen Unter-

suchung auf die Gefäße als den Hauptsitz der Affektion hin und zwar spricht alles dafür, daß es sich um präkapillare Gefäßchen und kleinste Arterienästchen des subpapillären sowie des retikulären Gefäßnetzes handelt. Wir haben hier deutlich Gelegenheit, auf der der klinischen Untersuchung leicht zugänglichen Haut die einzelnen Phasen im Entstehen und in der Ausbildung der Flecke sowie in ihrem weiteren Ablauf und schließlich bei der Rückkehr zur Norm zu verfolgen. Handelt es sich jedoch klinisch um eine Affektion, die in die Gruppe der Zirkulationsstörungen oder in die der Entzündungen hineingehört oder kommt ihr möglicherweise eine Sonderstellung zwischen diesen beiden Gruppen zu? Ist die klinisch und anatomisch als Erythem anzusprechende Affektion genetisch etwa der Urtikaria an die Seite zu stellen? Spielen nervöse Momente eine Rolle, bei denen aus uns unbekannten Ursachen die Gefäßdilatation unter dem Einfluß von Vasodilatatoren erfolgt und schließt sich ihr ein entzündlicher Prozeß an? Liegt eine Angioneurose vor?

Auf Grund klinischer Beobachtungen glaube ich das Primäre des Vorganges in einer stärker erfolgenden Füllung und Dehnung der präkapillaren Gefäßchen und der kleinsten Arterienästchen in umschriebenen kleinen Hautbezirken zu erblicken, der sich sekundär die Entzündung und die Ausbildung des Erythems anschließt, wobei möglicherweise der Mechanismus des Vorganges des klinisch von der Urtikaria verschiedenen Erythems in letzter Linie doch mit dem der Urtikaria identisch sein oder doch ihm nahe stehen dürfte.

Eine allgemeine Disposition für das Auftreten des Erythems scheint bei den von mir beobachteten Fällen nicht zu bestehen. Im allgemeinen waren es kräftige, meist dem Bauernstand angehörende Soldaten, die die Hautveränderungen zeigten; eine Labilität des Hautgefäßsystems lag nicht vor, die Haut der überwiegend brünetten Personen zeigte keine auffallende Reizbarkeit. Auch der interne Befund war normal, insbesondere waren pathologische Veränderungen am Zirkulationsapparat (Herz, peripheres

Gefäßsystem) nicht nachzuweisen. Die Soldaten gehörten den verschiedenen Nationen der Monarchie an.

Im Laufe der zahlreichen in Przemysl und in Lemberg gemachten Beobachtungen ließen sich jedoch dreierlei Momente bei einzelnen Kranken feststellen, die möglicherweise einen Fingerzeig für die Erklärung der Genese des hier beschriebenen Hautbildes abzugeben im stande sind. Diese Momente sind:

1. In einem Fall (Fall II) konnten neben den evoluierenden Hautveränderungen des Erythema vasculosum auch bleibende Gefäßerweiterungen gröberer arterieller und venöser Gefäßchen, die geschlängelt im Unterhautzellgewebe verliefen, festgestellt werden. Bei dem gleichen Fall konnte auch durch mehrere Tage über der oberen vorderen Thoraxfläche ein doppeltes, arterielles und venöses, einander stellenweise deckendes Gefäßnetz wahrgenommen werden, das in der Krankengeschichte genauer beschrieben wurde.

2. Bei einzelnen Fällen wurden die Hautveränderungen des Erythema vasculosum bei Personen konstatiert, die, wie aus einer weiteren Mitteilung meiner dermatologischen Kriegsbeobachtungen hervorgehen wird, auch auf der von den Flecken nicht befallenen Haut eine stärkere Überfüllung des Kapillargefäßsystems der Haut aufwiesen („Haut der Kriegsteilnehmer").

3. Bei einigen Fällen konnte über dem Sternum oder über dem Sternoklavikulargelenk etc. der allmähliche Übergang der stärkeren Gefäßfüllung der von den Flecken nicht befallenen Haut zu den injizierten Gefäßen in den Erythemflecken verfolgt werden.

Man dürfte daher, meines Erachtens, in der Annahme nicht fehlgehen, eine gewisse Disposition des Hautgefäßsystems, vielleicht im Sinne einer funktionellen Minderwertigkeit dieses Teiles des Hautorganes zu vermuten und den Angriffspunkt der die Affektion hervorrufenden Noxe in die Gefäßchen, bzw. in ihre Wände zu verlegen.

Welcher Natur diese Noxe ist und wo der Ausgangspunkt des Reizes gelegen ist, entzieht sich der-

zeit vollständig unserer Beurteilung. Ich habe schon hervorgehoben, daß es sich bei unseren Beobachtungen in der überwiegenden Mehrheit der Fälle um Personen mit weißer, gepflegter, keine Spur von Exkoriationen aufweisender Haut handelte, müssen aber hier hinzufügen, daß unter der großen Zahl der beobachteten Fälle auch Soldaten mit Pedikulosis vorkommen. Selbstverständlich war es außerordentlich naheliegend, namentlich im Beginne unserer Untersuchungen, uns die Frage vorzulegen, ob nicht Insekten und speziell die im Krieg so außerordentlich verbreiteten Läuse in irgend einem ursächlichen Konnex zum Auftreten unseres Erythems stehen. Für diese Annahme ist es aber bisher nicht gelungen, irgend eine Stütze zu finden. Würde man aber diese bisher unbeachtet oder unbekannt gebliebene Erythemform als eine eigenartige Hautreaktion auf eine etwa von Läusen herrührende dermotoxische Noxe zu deuten geneigt sein, so müßte doch zuerst letztere nachgewiesen werden; diese Annahme würde mit den tausendfachen Erfahrungen aus der Friedenspraxis schwer in Einklang zu bringen sein, da von einem derartigen Hautgift und einer in Form des beschriebenen Erythems sich manifestierenden Hautreaktion bisber nichts bekannt geworden ist.

Verlassen wir das Gebiet der Hypothese, so läßt sich auf Grund objektiver Daten mit Sicherheit nur die Behauptung aufstellen, daß das Erythema vasculosum eine während der Kriegsjahre beobachtete Dermatose ist, deren Ursache bisher nicht festzustellen war. Bemerkenswert ist das Vorkommen der „Kriegsdermatose" in der Front und im Etappenraum, während im Hinterland, so weit ich darüber von Kollegen Aufschluß erhalten konnte, die Affektion bisher nicht den Gegenstand von Untersuchungen abgegeben hat. Nur Herr Prof. Grosz, dem ich im Juli 1915 von meinen Untersuchungen Mitteilung machte, meinte, einen derartigen Fall bereits in Wien gesehen zu haben.

Die Diagnose des Erythema vasculosum ist selbst in mäßig ausgebildeten Fällen unschwer zu stellen; sie erfordert das Vorhandensein ungleich großer, hell- bis satt-

roter Flecke mit nachweisbarer Gefäßinjektion, die Tatsache des kurzen Bestandes der Effloreszenzen (ein bis mehrere Tage) und schließlich das Rezidivieren der Flecke, während ihre Form, Größe und Zahl als auch ihre Lokalisation großen Schwankungen unterliegen und daher unberücksichtigt bleiben können.

Ergibt sich schon aus klinischen Momenten die Eigenart und Selbständigkeit des Erythema vasculosum, so soll doch seine Abgrenzung von einzelnen, wenigstens in gewissen Entwicklungsstadien ihm ähnlich sehenden Hautbildern in Kürze besprochen werden. In einzelnen Fällen, auch der letzten Monate, hatten wir die Differentialdiagnose eines Erythema vasculosum gegenüber einer **Roseola luetica** zu machen, da durch die bei der „Haut der Kriegsteilnehmer" oft bestehenden Überfüllung des Kapillargefäßsystems der Haut Bilder entstanden, die im ersten Augenblick die sichere Entscheidung erschwerten. Das Auftreten der Jarisch-Herxheimerschen Reaktion und das Abheilen des Exanthems in wenigen Tagen sowie das Vorhandensein anderer Symptome der luetischen Infektion etc. führten zur Sicherung der Diagnose.

Das Auftreten reichlicher Flecke am Stamm bei Soldaten, die aus irgend einem Grund (Darmkatarrh etc.) Fieber zeigten, hatte, wie bereits erwähnt, zweimal veranlaßt, Kranke mit der Diagnose „Fleckfieber" auf meine Infektionsabteilung in Przemysl zu transferieren, wo der Sachverhalt bald geklärt wurde. In der letzten Zeit habe ich aber einen dermatologisch bemerkenswerten Befund bei einem sicheren Fleckfieberfall in Lemberg beobachtet. der besonderes pathologisch-klinisches Interesse darbietet und der in einer der nächsten Mitteilungen wegen seiner Differentialdiagnose zum Erythema vasculosum ausführlich beschrieben werden soll.

Von Tâches bleues und Pityriasis rosea ist das Erythema vasculosum sowohl wegen seines Farbentones als auch der fehlenden Oberflächenveränderungen leicht zu trennen; hingegen kann bei einer erstmaligen Besichtigung hie und da die Differentialdiagnose gegenüber



der Purpura annularis teleangiectodes von Majocchi, namentlich mit einer atypischen, am Rumpf lokalisierten, aus einzelnen kleinen Herden zusammengesetzten Form, in Betracht kommen; bei genauer Beobachtung ist die Trennung unschwer, da es sich bei der genannten Affektion um echte Teleangiektasiebildung handelt, die auf Druck nicht verschwindet, überdies das Vorhandensein von Kreisen und Ellipsen und der eigenartige gelbliche Farbenton sowie der nicht flüchtige Charakter der Hautveränderungen wichtige differential-diagnostische Merkmale darstellen.

Von den gewöhnlichen Bildern des Erythema papulatum toxicum, der Urtikaria oder der durch Epizoën (Flöhe, Wanzen) hervorgerufenen Veränderungen bereitet die Trennung des Erythema vasculosum keine Schwierigkeit.

Über das hier beschriebene Hautbild kann derzeit ein abschließendes Urteil bezüglich seiner Ätiologie und Genese nicht gegeben werden; immerhin schienen mir die klinischen Momente, namentlich für den im Kriegsgebiet arbeitenden Dermatologen und das wissenschaftliche Interesse, das der Affektion zukommt, bemerkenswert, um vorliegende Mitteilung zu rechtfertigen.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXVIII u. XXIX.

Fig. 1 zeigt (in nicht vollkommen naturgetreuer Wiedergabe) eine Reihe von Effloreszenzen unterhalb der Mamma und auf der seitlichen Bauchwand.

Fig. 2 u. 3 stellen Abbildungen von histologischen Präparaten zweier Fälle dar. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Schwache Vergrößerung. In Fig. 3 ausgesprochenes perivaskuläres Infiltrat, mit zahlreichen, auch frei im Bindegewebe gelegenen eosinophilen Zellen.

Fig. 4. Immersionsbild. Zenker-Fixation, Giemsa-Färbung.



Aus der Cölner Akademie für praktische Medizin.

Albert Neisser und die Entdeckung des Leprabazillus.

Von Prof. Dr. **Czaplewski** — Cöln a/Rh.

Nun ist auch Albert Neisser dahingegangen, wieder einer der Großen, welche die Wiedergeburt unserer medizinischen Wissenschaft durch die Bakteriologie mit Rob. Koch als führende Geister miterleben durften. Einem Leben, reich an Arbeit, reich auch an Erfolgen, hat der Tod sein Ziel gesetzt. Denn an Erfolgen hat es wahrlich Albert Neisser nicht gefehlt. Hätte er in seinem Leben nichts weiter vollbracht als die Entdeckung des Gonokokkus, so würde diese Tat allein schon genügt haben, ihm den Ruhm der Unsterblichkeit zu sichern. Wir verdanken ihm aber noch die Entdeckung eines zweiten wichtigen Krankheitserregers, des Leprabazillus. Während ihm die Entdeckung des Gonokokkus einstimmig unbestritten zuerkannt wurde, ist ihm aber die Entdeckung des Leprabazillus bestritten, sein Anteil an dieser wichtigen Entdeckung z. T. übergangen, z. T. herabgesetzt worden. Es ist begreiflich, daß Albert Neisser dies gewissermaßen als einen persönlichen Schmerz empfand, den er nie verwinden konnte. Denn er schätzte seine Arbeit bei der Entdeckung des Leprabazillus höher ein als die bei der Entdeckung des Gonokokkus. Nun ist Albert Neisser dahin. Trauernd stehen wir an seiner Bahre. Hat der Lebende auch die gehoffte Anerkennung seiner Entdeckung nicht mehr erleben dürfen, so wollen wir doch dem Toten wenigstens geben, was sein Recht ist.

Am 10. Oktober 1879 berichtete Albert Neisser, damals 24jährig, Assistent an der dermatologischen Universitätsklinik zu Breslau, in einem Vortrage, gehalten in der



medizinischen Sektion der schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur, über seine Beobachtungen

„Zur Ätiologie des Aussatzes".

Der Vortrag wurde in Nr. 20/21 der Breslauer ärztlichen Zeitschrift vom 25. Oktober und 8. November 1879 abgedruckt. Einen Sonderabdruck verdanke ich Neisser selbst.

Wie der Stand der Lepraforschung damals war, schildert Neisser selbst in der Einleitung mit knappen Worten.

Er betont, daß bezüglich der Lepraätiologie gerade die beiden besten Kenner der Lepra, Danielsen und Armauer Hansen in Bergen, einen genau entgegengesetzten Standpunkt einnahmen, indem Danielsen die Kontagiosität leugnete und Heredität vertrat, während Hansen die Lepra für eine rein kontagiöse Krankheit erklärte, und schreibt wörtlich:

„Auch Forschungen, die direkt das Kontagium aufzufinden bestrebt waren, haben uns bisher tatsächlich wenig weitergeführt. Carter glaubte Schizomyzeten gefunden zu haben; eine genauere Schilderung seiner Befunde ist mir leider weder im Original noch im Auszug zugänglich geworden. Später berichtete Klebs, „daß an einem frisch exstirpierten Knoten ohne erhebliche Schwierigkeiten Gruppen von Bakterien nachgewiesen werden konnten, die ihrer Form und Anordnung nach von den bei anderen Krankheiten vorkommenden total verschieden waren." — „Am bedeutsamsten aber erscheinen mir Befunde, die von Hansen 1868 und 1873 veröffentlicht sind. In Präparaten, die frischen Knoten entnommen waren, sah er bewegliche, stabförmige Körperchen in reichlicher Anzahl und schon früher hatte er in älteren Hautknoten, in der Milz, im Hoden, in der Retina, gelbe, schollige Massen gefunden, die möglicherweise Zoogloeahaufen waren. Inokulationen und Kulturversuche mit diesen Gebilden waren ohne Resultat geblieben und so hatte er nicht den Schluß zu ziehen vermocht, das Virus der seiner Ansicht nach kontagiösen Lepra vor sich zu haben."

So stand die Frage, als Albert Neisser mit seinem Kollegen E. Lesser im Sommer 1879 nach Norwegen reiste, um die Lepra an Ort und Stelle zu studieren. Durch das Entgegenkommen der norwegischen Gelehrten konnten sie in den Hospitälern von Trondjhem, Molde und Bergen gegen 600 Leprakranke sehen und sich nach Möglichkeit

über Entstehung und Verlauf der einzelnen Fälle informieren. Sie

„schieden mit dem Eindruck, eher eine nicht kontagiöse Erkrankung gesehen zu haben, ein Krankheitsbild, das viel eher einem konstitutionellen Lupus als der Syphilis gliche, wie Virchow bereits hervorgehoben. Das von Hansen selbst uns demonstrierte Präparat mit beweglichen Körperchen hatte nicht vermocht, uns von der Anwesenheit wirklicher Bakterien zu überzeugen."

In Bergen hatten sie noch eine Menge Lepramaterial (teils älteres Alkoholmaterial, teils frisch exstirpierte Knoten und Sektionsmaterial von einem Leprafalle, das sofort mit Alkohol fixiert wurde, sowie einige Deckglasausstriche von frisch exstirpierten Knoten) zur Untersuchung mitbekommen.

„Mit dieser reichen Ausbeute eilig in die Heimat zurückgekehrt, machte ich mich sofort an die Untersuchung des gesamten Materials und fand zu meiner großen Überraschung, ja zu meinem Erstaunen überall, in sämtlichen 14 Hautstücken und Knoten, in Leber, Milz, Hoden, Lymphdrüsen, Hornhaut, Bazillen in reichlichster Zahl, Stäbchen, die mir, wie allen, denen ich die Präparate bereits am 8. September (1879 Cz.) demonstrierte, gänzlich unbekannt waren und in ihrer Fremdartigkeit die Hoffnung erweckten, durch weiteres Nachforschen zur Aufhellung des so dunklen Arbeitsgebietes beitragen zu können." Neisser. (Bresl. Ärztl. Zeitschr. 1879, Nr. 20/21. Sep.-Abdr. p. 1—3.)

Diese Entdeckung war Neisser durch Anwendung der neuen von Weigert zur Färbung und von Rob. Koch zur mikroskopischen Betrachtung eingeführten Untersuchungsmethoden gelungen. Er verwandte dazu bereits ein Zeißsches Mikroskop mit Abbeschem Beleuchtungsapparat, Ölimmersion $^1/_{12}$, Okular 2.

Neisser beschreibt die mit Hilfe dieser Methodik gefundenen Leprabazillen aufs genaueste, insbesondere ihr Aussehen und Lagerung. Bezüglich der Körnchenbildung läßt er die Frage offen, ob es sich nicht viel mehr um eine Sporenbildung als um eine regressive Metamorphose handle. Die Lagerung der Leprabazillen, auch die Lagerung in Zellen, sowie die Globi und ihre Bildung werden ausführlich beschrieben, namentlich aber die Verteilung in der Haut, den leprösen Hautknoten und in den inneren Organen, wobei vielfach mit der Bazilleninfiltration eine



Emigration roter Blutkörperchen und Bildung von Blutpigment Hand in Hand geht. Außer in der Haut fand Neisser die Leprabazillen am reichlichsten im Hoden, in welchem die Lumina der Hodenkanälchen mit einer goldgelben, leicht krümeligen Masse (Hansen) erfüllt waren, die sich als eine dichte Leprabazillenmasse erwies, ferner in der Kornea, weniger reichlich in Milz und Leber, dagegen nicht in der Niere und in Stücken von Ulnarnerven, sowie exzidierter anästhetischer Leprahaut (welche allerdings auch makroskopisch und mikroskopisch unverändert war).

Hervorzuheben sind seine Worte:

„In ungefärbten Schnitten vermochte ich diese winzigen Organismen nicht zu erkennen. Am schönsten treten sie bei Fuchsin- und Gentianaviolettfärbungen hervor. —"

Sehr auffällig war der Befund in den Deckglasanstrichpräparaten von Gewebssaft lepröser Knoten, welche Neisser aus Norwegen mitgebracht hatte und mit welchen er seine Untersuchungen begann. Hier fanden sich neben roten und weißen Blutkörperchen eigentümliche große Zellen, die mit weißen, strichförmigen, ungefärbt gebliebenen Lücken ausgefüllt waren. Es ergab sich in der Folge, daß diese ungefärbten Lücken durch das Ausspringen der Leprabazillen bei der Färbung entstanden waren. Wir müssen heute sagen, wohl infolge unvollkommener Fixierung der Deckglaspräparate entstanden waren. Die Methode der Deckglasfixierung wurde erst in der Folge durch Robert Koch erfunden und veröffentlicht.

Auf Grund seiner Untersuchungen konnte Albert Neisser sagen:

„Wir fanden in den von Norwegischer Lepra herrührenden Organteilen, die teils der Leiche, teils dem Lebenden entnommen, in Alkohol bewahrt worden waren, in Haut, Hoden, Leber, Milz, Lymphdrüsen, Hornhaut verschiedener Individuen charakteristische Bazillen in auffallendster Zahl und Verbreitung. Wir fanden ferner nur diese eine Bakterienform — abgesehen von den stets an der Epidermisfläche wirkenden Mikrokokken — und überall da, und zwar nur da, wo ein pathologischer Vorgang in den Organen bereits Platz gegriffen hatte oder im Entstehen war."

Was nun die Bedeutung der gefundenen Bazillen anlangt, weist Neisser zunächst die Annahme weit zurück, daß sie nur „ein sekundäres Akzidens in einem günstigen Nährboden“ seien. Dagegen spräche das alleinige Vorkommen einer **einzigen** Bakterienart, zumal das Untersuchungsmaterial unter den mannigfachsten Bedingungen der Leiche sowie dem Lebenden entnommen war.

„Zudem war die Verbreitung der Stäbchen eine so zahlreiche, daß sie wohl zu der Annahme berechtigen können, sie als Ursache des ganzen Krankheitsprozesses anzusprechen.“

Neisser hält es danach

„für wahrscheinlich, daß diese Bazillen mit dem Krankheitsvorgange in Verbindung stehen, da doch die Lepra eine Bakterienkrankheit sei. Bis jetzt ist dies freilich nur eine rein subjektive Ansicht, sie wird allerdings geteilt — und ich halte es für sehr wertvoll, dies bereits an dieser Stelle aussprechen zu dürfen — von den Herren Prof. Ferd. Cohn, Simon und Dr. Koch (Rob. Koch, welcher damals Privatdozent in Breslau war, Cz.), welcher letztere meine sämtlichen Studien auf diesem Gebiete Schritt für Schritt begleitet hat.“

Neisser hebt selbst hervor, daß sich manche klinische Beobachtungen schwer mit dieser Hypothese in Einklang bringen lassen werden und daß sehr ausgedehnte Experimente mit lebendem Material erforderlich seien, um ihr auch objektive Geltung zu verschaffen. Dafür sprächen aber:

„Die Konstanz des Befundes, die so eigentümliche Beschaffenheit dieser Bazillen, das auffallend massenhafte Vorkommen nur dieser einen Form in den verschiedensten Organen.“

Neisser schließt:

„Als Schlußbemerkung möchte ich noch wiederholen, daß in derselben Richtung bereits frühere Autoren, am exaktesten unter ihnen Hansen, gearbeitet und sich ausgesprochen haben. Ich meinerseits habe mich bemüht, eine ganz bestimmte Bakterienform und ihre Verbreitung im Organismus, dem Auge eines jeden zugänglich, nachzuweisen.“

Da Mikrophotogramme, deren Herstellung Rob. Koch übernommen hatte, noch nicht vorgelegt werden konnten,[1])

[1]) Wir müssen uns hierbei daran erinnern, daß Rob. Koch damals nur ungefärbte oder braun bzw. schwarz gefärbte Präparate zu photographieren vermochte. Die mikrophotographische Darstellung rot bzw. violett gefärbter Präparate mit orthochromatischen Platten und Farbfiltern wurde erst später erfunden.

mußte sich Neisser bei seinem Vortrage auf die Demonstration von mikroskopischen Präparaten unter dem Mikroskop beschränken.

Diese erste Veröffentlichung Neissers ist in vielen Beziehungen sehr lehrreich für die Geschichte der Lepra-ätiologie-Forschung.

Wir entnehmen derselben, daß Neisser, der mit seinem Kollegen Lesser zusammen Norwegen zum Studium der Lepra aufgesucht, von Norwegen mit dem Eindruck schied, „eher eine nicht kontagiöse Krankheit gesehen zu haben" und daß ihm die von Hansen selbst demonstrierten „beweglichen Körperchen" nicht von der Anwesenheit wirklicher Bakterien zu überzeugen vermocht hatten. Wir sehen ferner, daß er, zurückgekehrt, sofort bei der Bearbeitung des mitgebrachten Materials zu seiner eigenen Überraschung in allen Präparaten (außer den Ausstrichen) reichlich die seitdem als Leprabazillen bekannten, so sehr charakteristischen Bazillen fand und bereits am 3. September 1879 demonstrieren konnte. Wir sehen auch, daß Neisser sich der großen Bedeutung und Tragweite seines Befundes wohl bewußt war und daß er es danach als wahrscheinlich bezeichnet, daß die Lepra eine Bakterienkrankheit sei.

Man muß sich in die damalige Zeit zurückversetzen, um die Bedeutung einer solchen Behauptung zu ermessen, daß eine Krankheit von solch' chronischem Verlauf wie die Lepra, welcher der vorzüglichste Kenner derselben, Danielsen, überhaupt die Kontagiosität bestritt, ebenfalls durch Bakterien hervorgerufen sein solle.

Der Tuberkelbazillus war ja damals — 1879 — noch nicht entdeckt. Daher auch die vorsichtige Fassung der Neisserschen Schlußfolgerungen!

Was die Neissersche Arbeit bemerkenswert und grundlegend macht, ist, daß er nicht nur Bazillen in Lepramaterial auffand, sondern wohlcharakterisierte Bazillen in charakteristischer Lagerung in weiter Verbreitung über den Organismus des

Erkrankten in allen seinen Fällen und in fast allen Organen durch die Färbung nachweisen konnte.

Bei Neisser finden wir schon fast alle Streitfragen angedeutet, welche später die Lepraforschung bewegt haben. Er beschreibt die Leprabazillen sehr gut mit ihrer Lagerung, ihren morphologischen Eigentümlichkeiten, dem Zerfall in Körnchen in späteren Stadien, die Gloeabildung, die bazillenhaltigen Zellen und die Globi.

Was uns Modernen auffällt, nach dem was wir schulgemäß gelernt haben, ist, daß er die Bazillen noch mit Fuchsin und Gentianaviolett färbt. Natürlich! — die Ehrlichsche Tuberkelbazillenfärbemethode wurde ja von Ehrlich erst nach der ursprünglichen Kochschen Löffler-Methylenblau-Vesuvinmethode im Jahre 1883 beschrieben! und Neisser entdeckt den Leprabazillus 1879! Daß uns dies jetzt aber auffällt, ist nicht verwunderlich, da ja immer gelehrt wird, der Leprabazillus färbt sich nach den Tuberkelbazillenfärbungsmethoden und dabei ganz in Vergessenheit geraten zu sein scheint, daß es sich auch mit gewöhnlichen Farbstoffen ganz gut färbt und mit diesen einfachen Methoden (der Weigertschen Bazillenfärbung) sogar entdeckt wurde.

Wir entnehmen ferner dieser Arbeit noch ein wichtiges Moment, daß Neisser zu derselben ausschließlich **Norwegisches** Lepramaterial benutzt hatte.

Erst nachdem Albert Neisser die Entdeckung des Leprabazillus in seinem Vortrage am 10. Oktober 1879 und in dieser ersten Mitteilung in der Breslauer ärztlichen Zeitschrift 1879, Nr. 20/21, vom 25. Oktober bzw. 8. November publiziert hatte, erschien im 1. Heft des LXXIX. Bandes von Virchows Archiv 1880 (ausgegeben am 15. Januar 1880) die Arbeit von Dr. G. Armauer Hansen in Bergen, Norwegen: **„Bacillus leprae“**.

Wichtig für die Prioritätsfrage sind seine eigenen Worte:

„Ich hatte noch nicht daran gedacht, meine Untersuchungen über diesen Gegenstand zu publizieren; da aber jetzt nicht nur ein schwedischer Arzt, Dr. Eklund, dem ich im vorigen Jahre meine Präparate vorzeigte und meine Anschauung über die parasitäre Natur der Lepra



mitteilte, in einem neulich erschienenen Büchlein: Om speltska, die eigentliche Ursache des Aussatzes erwähnt als etwas, was er selbst gefunden hat in Form von Mikrokokken, sondern auch Dr. Neisser aus Breslau, der in diesem Sommer sich einige Zeit in Bergen aufhielt, um den Aussatz zu studieren, gerade die Resultate seiner Untersuchung an den Präparaten, die er von hier mitgebracht, veröffentlicht hat und diese Resultate auch darauf hinausgehen, daß die Präparate überall von Bazillen erfüllt sind und diese Bazillen nicht nur von ihm, sondern auch von den speziellen Bazillenkennern, Prof. Ferd. Cohn und Dr. Koch, als eine eigentümliche Spezies und als das Kontagium des Aussatzes angesehen werden, so finde ich mich veranlaßt mitzuteilen, was ich bisher erreicht habe in meinem Suchen nach demselben Kontagium. Es geschieht dies teils, um meine Priorität in dieser Frage einem größeren wissenschaftlichen Publikum als dem skandinavischen gegenüber zu behaupten, teils um diesem letzteren die Detailuntersuchungen mitzuteilen, die ich wegen des noch so unsicheren Resultats zurückhielt, als ich der medizinischen Gesellschaft in Christiania 1874 meinen Bericht über meine Untersuchungen über die Ätiologie des Aussatzes einlieferte (Norsk Magazin for Laegevidenskab 1874, Heft 9)." „In diesem Bericht habe ich in größter Kürze mitgeteilt, daß ich in den Aussatzknoten oft, ja immer wie ich danach suchte, kleine, stäbchenförmige Körper in den Geschwulstzellen (gesehen) habe, während ich dagegen nimmer ähnliche Körper im frisch entleerten Blute aussätziger Patienten auffinden konnte" (l. c. p. 32—33).

Im Gegensatz zu Ekluud, welcher seine Lepra-**Mikrokokken** gerade im Blute gefunden haben wollte, fand Hansen selbst seine Stäbchen im Blute erst in einigen Tage alten Blutpräparaten. Er sieht dieselben auch als spezifisch an. Doch dürfte es sich offenbar nur um Fäulnisbakterien gehandelt haben.

Was nun Hansens Untersuchungen aus dem Jahre 1873 anbetrifft, so erfahren wir, daß er teils Gewebssaft aus frisch exzidierten Knoten mit oder ohne Zusatzflüssigkeiten ungefärbt untersuchte, teils auch aus angestochenen Knoten ausgetretenes Blut und Gewebssaft oder Zupfpräparate von in Osmiumsäure fixierter Knoten verwandte. Von Befunden erwähnt er außer Rundzellen (teils mit Fettkörnern, viele feinkörnige)

„kleine stabförmige Körper, die zum Teil von parallelen Linien begrenzt, zum Teil aber an beiden Enden zugespitzt sind, in welchem letzteren Falle sie in der Mitte ungefähr die doppelte Dicke der anderen Körper haben."

Dieselben liegen teils frei, teils in den Zellen, welche



damit „förmlich wie gespickt" erscheinen. Durch destilliertes Wasser schwellen die Zellen an, wobei sie wie mit groben Körnern gespickt erscheinen, die sich aber bei genauer Einstellung als kleine, oblonge, stäbchenförmige Körperchen erweisen. Durch Essigsäure werden die Präparate opak, durch essigsaures Kali aber alle schwingenden Stäbchen augenblicklich getötet (!). Am besten zu sehen seien sie in den Zellen in den Osmiumzupfpräparaten.

An verschiedenen Stellen spricht Hansen von Bakterien mit langsamen Bewegungen, schwingenden Stäbchen: Der Ausdruck Leprabazillen kommt nicht vor.

Zu bemerken ist, daß Hansen seine Präparate unter Luftabschluß und in feuchter Kammer längere Zeit aufhob und wiederholt untersuchte. Daß er dabei Verunreinigungen durch Fäulnisbakterien erhielt, welche ihn irreführen mußten, ist nicht zu verwundern.

Jedenfalls war Hansens Methodik von 1873 und daher auch die von ihm erhaltenen Resultate vollkommen unzureichend. Dies erkennt er auch selbst freimütig an, indem er sagt:

„Aus den hier mitgeteilten Notizen über meine Untersuchungen von 1873 wird ein jeder leicht ersehen daß ich zwar Grund haben konnte, anzunehmen, daß in den leprösen Produktionen Bakterien vorkämen, daß ich jedoch, auf diese Untersuchungen allein gestützt, nur eine Vermutung in dieser Beziehung auszusprechen wagte, und noch mehr nur eine Vermutung davon, daß diese Bakterien das eigentliche Krankheitsgift seien, das in den Organismus eingebracht, die Krankheit hervorrufe." (Hansen, Virchows Archiv, LXXIII, 1880, p. 40.)

Im folgenden berichtet Hansen kurz über seine neueren, nach 1873 ausgeführten Leprauntersuchungen, nämlich vergebliche Lepraimpfungen bei Kaninchen und fährt dann wörtlich fort:

„Ich habe später diese Versuche nicht wiederholt und nur dann und wann bei Untersuchung von Knoten mich davon überzeugt, daß meine Beobachtungen in Bezug auf das Vorkommen schwingender stäbchenförmiger Körper in denselben korrekt gewesen sind, bis ich in diesem Frühling (1879, Cz.) durch das Lesen der Arbeit von Dr. Koch: „Untersuchungen über die Ätiologie der Wundkrankheiten" und dadurch, daß ich Gelegenheit bekam, einige Präparate des Herrn Dr. Koch (sc. Robert Koch, Cz.) von Milzbrandbazillen zu sehen, die ausgezeichnete Methode dieses Forschers zur Sichtbarmachung von Bakterien kennen

lernte. Ich nahm dann in diesem Sommer (1879, Cz.) die Untersuchung wieder auf, um möglicherweise durch die Methode des Herrn Dr. Koch die Bakteriennatur der stabförmigen Körper und ihr Vorkommen überall, wo es aussätzige Affektionen gibt, zu konstatieren" (l. c. p. 40).

„Bisher sind aber meine Bemühungen. gute und überzeugende Präparate herzustellen, vergeblich gewesen; nur in einem Falle glaube ich ein vollständig überzeugendes Präparat gewonnen zu haben. Durch die oben angeführten Beobachtungen geleitet, daß die stäbchenförmigen Körper viel deutlicher hervortreten, wenn die Knoten mit Osmiumsäure behandelt werden, legte ich einen exstirpierten Knoten in diese Säure und habe aus diesem Präparate erhalten, in welchen die auch ohne Färbung leicht sichtbaren braunen Elemente sehr scharf aus den Umgebungen hervortreten als violett gefärbte Massen, die bei genauerem Nachsehen unter der homogenen Immersionslinse $^1/_{12}$ von C. Zeiss teilweise fein gekörnt, zum Teil deutlich aus kleinen Stäbchen zusammengesetzt erscheinen." (Hansen, Virchows Archiv, LXXIX, 1880, p. 41.)

In einer Anmerkung bemerkte er hierzu:

„Als Grund dafür, daß die Präparate sonst nicht gelungen sind, muß ich nach einem Schreiben des Dr. Koch, an den ich mich um Rat gewandt habe, entweder die Eigenschaft des mir zu Gebote stehenden Farbstoffes oder den Umstand ansehen, daß ich zu wenig energisch gefärbt habe, welcher Fehler, wie Dr. Koch mir erzählte, auch von Dr. Neisser gemacht worden ist, so daß derselbe erst später glücklicher gewesen ist und bessere Präparate erhalten hat, was von der bewährten Erfahrung und Leitung des Herrn Dr. Koch höchstwahrscheinlich abhängig gewesen ist" (l. c. p. 41).

Diese letztere Annahme wird von Neisser jedoch in einer späteren Arbeit auf das Entschiedenste zurückgewiesen:

„Auf die wenig Wohlwollen verratende Bemerkung Hansens, welche meine Selbständigkeit bei den Untersuchungen in ein zweifelhaftes Licht stellen könnte, bemerke ich, daß ich in der Tat der gütigen Leitung des Herrn Dr. Koch während seines Aufenthaltes in Breslau sehr viel verdanke und mich freue, dies öffentlich an dieser Stelle aussprechen zu dürfen, daß aber gerade während der ersten Lepra-Tuberkel-Untersuchungen (3. Sept.) Herr Dr. Koch von Breslau abwesend war. Als er wiederkam, konnte ich ihm die Präparate mit meiner Diagnose: Bacillus leprae vorlegen. —" [A. Neisser, Virchows Archiv, Bd. LXXXIV, 1881, p. 516.[1])]

[1]) Diese Bemerkung Rob. Kochs erklärt sich ungezwungen aus Alb. Neissers erster Mitteilung. An den zuerst gefärbten Deckglaspräparaten, welche vielleicht nicht genügend fixiert waren, hatte er keine Bazillen, sondern helle Striche gesehen, wohl weil die Bazillen bei der Färbung ausgesprungen waren. Erst bei der Schnittfärbung erhielt er gute und überzeugende Präparate mit gefärbten Bazillen.

Hansen fährt in seinen durch diese Einschaltung unterbrochenen Ausführungen fort:

„Ich habe durch dieses Präparat meine frühere Annahme bestätigt gefunden, daß die großen braunen Elemente eigentlich nichts anderes sind als entweder Zoogloeamassen oder Ansammlungen von Bazillen, die in Zellen eingeschlossen sind. Man wird beim Anblick der Figur 9, die nach Präparaten von 1873 gezeichnet, Knotenzellen mit Osmiumsäure behandelt darstellt, sich leicht eine Vorstellung davon machen können, wie diese Zellen durch eine stetige Zunahme der kleinen Stäbchen von diesen zuletzt vollständig erfüllt werden können und dann das Aussehen von Fig. 12 oder von mit feinkörniger Substanz gefüllten Zellen bekommen, indem die einzelnen Stäbchen wegen der dichten Anhäufung nicht scharf genug gesehen werden können. Ich habe schon in meiner ersten Veröffentlichung „Forelöbige Bidrag til Spedalskhedens Karakteristik" (Nord. med. Arkiv, Bd. I, Nr. 13) hervorgehoben, daß ich geneigt war, jene braunen Elemente als charakteristisch für aussätzige Produktionen anzusehen, sowohl wegen ihres höchst auffälligen Aussehens, als weil sie konstant an allen aussätzig affizierten Stellen auftraten. Sollte nun die oben ausgesprochene Vermutung von der wahren Natur der braunen Elemente mit der Zeit sich als Wahrheit bewähren, so würde die Spezifizität derselben Elemente vollständig bewiesen sein und es würde dann weiter darauf ankommen, die Lebensbedingungen dieses Bazillus kennen zu lernen und durch weitere Versuche ihre Übertragbarkeit darzulegen, um endlich mit voller Zuverlässigkeit alle Zweifel an der eigentlichen Ursache des Aussatzes verschwinden zu lassen. Und dieses soll wie früher das Ziel meiner Arbeit sein." Bergen, im Oktober 1879. (Hansen, Virchows Archiv, Bd. LXXIX, 1880, p. 42.)

Vergleichen wir diese beiden Arbeiten Neissers und Hansens miteinander, so geht daraus folgendes hervor:

Beide Forscher haben mit demselben Material, Norwegischer Lepra, gearbeitet. Neisser publiziert zuerst, Oktober-November 1879, und weist dabei die Leprabazillen im ganzen Körper von Leprösen nach. Das dazu benutzte Material stammt von mehreren Fällen.

Hansens Publikation erfolgt später, nach Neissers Publikation, die er kennt, im Januar 1880. Auch er hat jetzt die Leprabazillen gefärbt und in Schnitten gesehen. Die Unzulänglichkeit seiner früheren Versuche (von 1873) und ihre mangelnde Beweiskraft gibt er offen zu und von seinen neuen sagt er selbst:

„Nur in einem Falle glaube ich ein vollständig überzeugendes Präparat gewonnen zu haben."

Dann schreibt er in einem Nachtrag zu seiner Arbeit:



„Nachdem dies schon niedergeschrieben war, ist es mir gelungen, indem ich nach der Angabe des Herrn Dr. Koch intensiver gefärbt habe, auch in Schnitten aus in absolutem Alkohol gehärteten Knoten die Bazillen schön gefärbt zu erhalten. Sie kommen überall in den Schnitten vor, zum Teil vereinzelt, meistens aber in Gruppen zusammenliegend, was mit ihrem Vorkommen in den Zellen gut übereinstimmt. Ich füge zwei Figuren solcher Gruppen, mit Zeißs homogenem Immersionssystem $^1/_{12}$ und Ocul. 4 gezeichnet, bei." (Fig. 13.) Hansen (Virchows Arch., Bd. LXXIX, 1880, p. 42).

Das heißt also:

Hansen bringt nur eine einfache und noch dazu recht dürftig gehaltene unvollständige Bestätigung der Neisserschen Entdeckung. Zu brauchbaren Resultaten kommt er überhaupt erst, als er sich der Ratschläge Rob. Kochs bedient, welcher seinerseits die Arbeiten und Präparate Neissers persönlich kannte.

Wichtig für die Prioritätsfrage ist noch folgende spätere Bemerkung Neissers:

„Als ich im Juli und August 1879 in Bergen war, hatte Hansen zwar die persönliche, aber, wie er selbst sagte, „subjektive, Niemandem objektiv aufzwingbare" Anschauung, daß bei der Lepra „stäbchenförmige Gebilde" eine Rolle spielten. Aber selbst seine Bergener Kollegen legten seinen Befunden, obgleich sie ihnen seit Jahren bekannt waren, keine Bedeutung bei, waren ja zum Teil sogar entschiedene Gegner der Kontagiosität der Lepra und ich erinnere mich sehr wohl der ironischen Frage Danielsens, „ob Hansen mir auch seine Bakterien gezeigt habe." Von einem „Bazillus" war damals gar keine Rede, ebensowenig von einer Färbungs- und Züchtungstechnik. Am 24. Oktober etwa konnten Separatabzüge meiner Publikation (Breslauer Ärztl. Zeitschr., 1879, Nr. 20/21, Cz.) in Bergen sein und erst im Januarheft 1880 dieses (Virchows, Cz.) Archivs erschien Hansens Aufsatz, in dem er seine alten — hier nicht zu besprechenden — Kulturversuche (in umrandeten Präparaten und der feuchten Kammer, Cz.) abdruckt und sonst nur das bestätigt, was ich eben beschrieben hatte. Und dies, um sich eine Priorität zu sichern, die ich ihm an zwei Stellen meiner kaum 8 Seiten langen Publikation selbst am meisten gesichert zu haben glaubte." Neisser (Virchows Archiv, Bd. LXXXIV, 1881, p. 516).

Über die Prioritätsfrage äußert sich Neisser weiter folgendermaßen:

„Noch eine persönliche Bemerkung sei mir gestattet, zu welcher mich die Publikationen von Hansen, Danielsen und Klebs drängen. Diesen Autoren (und auch Auspitz, der ein Referat der Hansenschen Arbeit seinerzeit brachte) erkläre ich hiermit, daß ich nie die Pri-

orität für mich in Anspruch genommen habe, bei Lepra zum ersten Male Bakterien gesehen und auf sie hingedeutet zu haben und verweise in dieser Hinsicht auf meine erste Mitteilung in der Breslauer Ärztlichen Zeitschrift, 1879, Nr. 20/21 (folgt wörtliches Zitat, Cz.): „Ich vindiziere mir dagegen das Verdienst, diesen bis dahin, trotz der immerfort von den genannten Autoren betonten Entdeckung von Niemand beachteten (selbst in dem großen Hebra-Kaposischen Lehrbuch, das sich gewiß durch genaue Literaturangabe und Vollständigkeit auszeichnet, findet sich keine Erwähnung von Leprabakterien) Mikroorganismen ihre Stelle unter den pathogenen Pilzen gesichert zu haben, weil ich eben zufällig der Erste war, der in exakter Weise die neuen Färbemethoden Weigerts und Rob. Kochs anzuwenden Gelegenheit fand und dadurch den Beweis zu führen vermochte, daß es sich beim Aussatz um eine spezifische Bakterienart handle, die konstant zu allen krankhaften Erscheinungen der Lepra in ursächliche Beziehung gebracht werden könne." (Neisser, Virchows Archiv, Bd. LXXXIV, 1881, p. 515—516.)

Es ist nicht gut anzunehmen, daß Neisser bei diesen seinen Untersuchungen und Befunden von den früheren vagen Angaben seiner Vorgänger Hansen und Klebs sehr beeinflußt worden ist. Mit einer neuen besseren Methodik machte er sich an die Lösung des bis dahin trotz Hansen und Klebs noch ungelösten großen Rätsels, die ihm mühelos gelang, wie sie mit der neuen Methodik Jedem mühelos gelingen mußte, der eben diese Methodik beherrschte, was auch Hansen bei seiner Publikation (Virchows Archiv, Bd. LXXIX, 1880), wie wir sahen, noch nicht von sich sagen konnte.

Das Verdienst Neissers bei der Entdeckung des Leprabazillus liegt m. E. auch gar nicht in dem bloßen Faktum der Entdeckung, sondern darin, wie er diese, an sich leichte, Entdeckung verfolgte und vertiefte.

Bereits zu seiner ersten Arbeit hatte er alles ihm zugängliche Material von Norwegischer Lepra, Ausstrichpräparate und Schnitte von exstirpierten Lepraknoten und Leichenmaterial, verarbeitet. Hiermit nicht zufrieden, sehen wir ihn im Herbst und Winter 1880 zu 1881 die Lepra in Spanien studieren. Die gewonnenen Resultate, durch welche seine an der Norwegischen Lepra gemachten Befunde nur bestätigt und erweitert wurden, legte er in einer zweiten Arbeit als vorläufige Mitteilung „Weitere Beiträge

zur Ätiologie der Lepra" (Virchows Archiv, Bd. LXXXIV, 1881, pag. 514—542) nieder. Er benutzte dazu außer seinem alten Norwegischen Material aus Spanien: Knoten von 3 lebenden Individuen und von 9 Leichen, Gewebssaft von einem leprösen Knaben aus Holländisch-Guyana, ferner lepröses Material aus Brasilien, Rumänien, Ostindien, Beirut, das er verschiedenen Gelehrten verdankte.

Auf die Untersuchung dieser aus verschiedenen Organen und Patienten verschiedener Länder gewonnenen Präparate gestützt, konnte Neisser sagen:

„Wir haben bisher feststellen können, daß eine bestimmte, typisch wiederkehrende Bazillenform sich überall da findet, wo eine lepröse Neubildung existiert." (Virch. Archiv, Bd. LXXXIV, p. 533.)

Er bewies damit zugleich, daß die klinisch als Lepra angesprochenen Erkrankungsformen aus Norwegen, Spanien, Holländisch-Guyana, Brasilien, Rumänien, Ostindien, Palästina auch die gleichen Bazillen aufwiesen, also auch durch den Bazillenbefund ihre Identität dokumentierten, daß also die Lepra als eine ätiologisch **einheitliche** Krankheit anzusehen war.

Er entschuldigt selbst die Lückenhaftigkeit seiner Angaben durch die Schwierigkeiten, unter welchen er seine Untersuchungen auszuführen hatte und fährt dann fort:

„Andererseits, denke ich, wird selbst diese skizzenhafte Arbeit nicht ganz ohne Wert sein, weil die Lepra durch dieselbe ihren berechtigten Platz unter den bestgekannten Bakterienkrankheiten angewiesen erhält. Nächst dem Milzbrand — der einzigen Krankheit, in der Bakterien als Ursache direkt bewiesen sind — und nächst dem Recurrens scheint mir der Aussatz in die Reihe der Krankheiten zu gehören, in der die Wahrscheinlichkeit, daß sie von pathogenen Mikroorganismen erzeugt werden, am größten ist" (l. c. p. 514).

Ferner bringt Neisser in dieser 2. Mitteilung die sehr wichtige Angabe, daß er nunmehr so glücklich war,

„an frisch erkrankten Nerven die Identität des interstitiellen Prozesses der peripherischen Nerven mit der leprösen Neubildung in der Haut festzustellen und die Bazillen in den zwischen die Nervenfasern und Bündel eingedrungenen großen Zellen zu konstatieren,"

während er über den Charakter von Herden im Rückenmark noch nichts auszusagen vermag.



Auch Neisser selbst hat Hansen gegenüber noch später nachdrücklich seine Rechte verteidigt, leider an zu wenig der Allgemeinheit zugänglicher Stelle, so daß seine Worte nicht die gebührende Beachtung gefunden haben:

„Habe ich bisher zu dem unfreundlichen Ton, den Herr Hansen in allen seinen Publikationen gegen mich angeschlagen hat, geschwiegen, weil ich seiner und der norwegischen Kollegen gegen mich geübten Gastfreundschaft dankbar gedachte und überhaupt jeder persönlichen Polemik abhold bin, so sehe ich mich heute nach Herrn Hansens vorstehenden Zeilen veranlaßt, unter historischer Darlegung der Entwicklung der Leprabazillus-Lehre mein gutes Recht zu wahren und mich gegen ungerechtfertigte Schädigungen meines Anteils an Arbeit und Erfolg auf diesem Gebiete ein für alle Mal zu schützen." „1869 und 1874 publizierte Hansen die Entdeckung stäbchenförmiger Gebilde in den Leprazellen. Er hielt sie für Mikroorganismen, ohne jedoch im stande zu sein, anderen die Überzeugung von der Richtigkeit seines Befundes beizubringen. Selbst sein mir gewiß nicht parteiisch gesinnter Kollege Danielssen sprach mit eigenen Worten mir 1879 seine absolute Ungläubigkeit gegenüber Hansens Befunde aus. Alle Welt verhielt sich ebenso passiv, kannte die Hansenschen Funde entweder gar nicht oder schenkte ihnen keinen Glauben. Weder in Norwegen noch sonst irgendwo war, abgesehen von Carter, von einer parasitären Ätiologie der Lepra die Rede. Selbst in den umfangreichsten Lehrbüchern (Hebra-Kaposi usw.) ist nicht mit einem Worte des Hansenschen Befundes Erwähnung getan. Es fehlte eben seiner Theorie der objektiv erbringbare Beweis."

„Diesen Beweis nun konnte ich in dem am 10. Oktober 1879 gehaltenen Vortrage (Breslauer Ärztl. Zeitschrift, Nr. 20/21, 1879) erbringen. Die Existenz der Bazillen wurde in allen Organen Jedermann demonstriert und Jedermann in den Stand gesetzt, sich zu überzeugen, daß in der Tat wohlcharakterisierte Bazillen der Lepra eigentümlich wären." „Mitte Oktober versandte ich die Separatabdrücke meines Vortrages auch nach Bergen."

„Erst ein Vierteljahr später, im Januar 1880, erschien Hansens Aufsatz in Virchows Archiv, Band LXXIX, der in keiner Zeile etwas Neues brachte, sondern nur eine Bestätigung meiner Befunde und nebenher den Abdruck alter, übrigens an sich wertloser Versuchsprotokolle enthielt. Der Umstand, daß dieser Aufsatz gleichzeitig in deutscher, französischer und englischer Sprache verbreitet wurde, ändert nichts an der Tatsache, daß er ein volles Vierteljahr später erschien als meine Arbeit, die die Lepra sämtlicher Organe behandelte, während Hansen auch damals noch nur über wenige Hautpräparate berichten konnte (vgl. meine Arbeit vom Jahre 1879 mit Hansens Publikation, die im Jahre 1880 erschienen ist). Neisser, Vierteljahrsschr. f. Dermatol. 1883, p. 564—565.

„Wenn ich also Hansen, jetzt wie später, das Verdienst zuerkenne, der Erste gewesen zu sein, der die fraglichen Gebilde sah, so reklamiere ich für mich das Verdienst, diesen Gebilden in der Pathologie ihren berechtigten Platz geschaffen zu haben, da ich es war, der sie zuerst als Bazillen erkannte und der ihre Verbreitung im Körper konstatierte und ausführlich beschrieb. Für die Richtigkeit dieser Beschreibungen habe ich keine geringere Autorität als die Virchows (vgl. Virchows Archiv, Band LXXIX, p. 208) anzuführen. Den entscheidenden Beweis für meine Priorität zu dieser letzteren Frage liefert Hansen selbst, indem er pag. 32 seiner Arbeit schreibt: daß er erst nach Kenntnisnahme meiner Befunde seine Arbeit veröffentlicht hat. —"

„Sollte Herr Hansen an dieser Darstellung etwas auszusetzen haben, so erwarte ich eine entsprechende, auf Tatsachen gestützte Berichtigung." A. Neisser, Vierteljahrsschr. f. Dermatol. 1883, p. 565.

Eine solche Berichtigung seitens Hansens ist meines Wissens nie erfolgt. Denn als eine solche Berichtigung kann man die folgende Darstellung Hansens auf dem Internat. Med. Kongreß Kopenhagen 1884 nicht wohl gut ansehen:

Hansen erwähnt die von ihm in älteren Fällen von Lepra tuberosa in alten Knoten Leber, Milz, Testikeln und Nerven gefundenen und beschriebenen eigentümlichen, von Virchow als Riesenzellen angesprochenen, gelbbraunen Körpern und fährt dann fort:

„Damals hatte ich keine Idee davon, was diese Zellen oder Klumpen eigentlich waren. Erst nachdem ich durch weiteres Studium der Krankheit und durch Erforschung der Ausbreitung der Krankheit in einigen Landdistrikten die Überzeugung gewonnen hatte, daß die Krankheit kontagiös sei, fing ich an, den Infektionsstoff selbst zu suchen und ich fand damals in den Jahren 1871 und 1872, immer in den Knoten, kleine, bewegliche Stäbchen, die den Eindruck von Bakterien machten. Ich machte auch einige primitive Kulturversuche, indem ich frische Präparate in der feuchten Kammer aufbewahrte und fand auch wirklich eine Entwicklung (d. h. Hansen wurde s. o. durch überwuchernde Fäulnisbakterien getäuscht, Cz.). Ich wagte damals nur sehr zweifelnd, die Beobachtungen in meinem Bericht an die medizinische Gesellschaft in Christiania über die Untersuchungen zur Ätiologie der Lepra zu veröffentlichen, da bisher keine chronische Krankheit als eine Bakterienkrankheit bekannt war. Später kamen die klassischen Untersuchungen Kochs über pathogene Bakterien, wodurch man mit den neuen Färbungsmethoden bekannt wurde. Ich fing dann wieder an; jede Methode will aber gelernt werden und ich arbeitete längere Zeit vergeblich, um

die Bakterien zu färben. Herr Prof. Neisser, der bei einem Besuche in Bergen gerade Zeuge bei meinen ersten vergeblichen Bemühungen war, scheint in dieser Beziehung glücklicher gewesen zu sein, ich glaube aber auch, daß wir ungefähr zur selben Zeit zum Ziel gelangt sind, denn als seine erste Publikation mir in die Hände kam, hatte ich schon schön gefärbte Präparate, für welche ich dem Herrn Dr. Koch zu Dank verpflichtet bin, da er mir auf meine Bitte wohlwollend seine Ratschläge gegeben hatte." A. Hansen, Congrès périodique internat. des scienc. méd. 8me Session Cogenhague 1884. Compt. rend. T. III. Section f. Derm. u. Syph. Copenhagen 1886. p. 29—30.

Diesen letzten Angaben Hansens widersprechen aber direkt seine eigenen Worte in seiner Arbeit „Bacillus leprae" (Virchows Archiv, Bd. LXXIX, 1880). Dieselbe ist, wie Hansen selbst anführt, erst durch die Neissersche Publikation hervorgerufen. Mit der neuen Kochschen Methodik erhielt er ein brauchbares Präparat (wie es scheint aus einem Zupfpräparat eines mit Osmium fixierten Lepraknotens). Erst in einem Nachtrag zu seiner Arbeit sagt er, daß er, indem er nach Rob. Kochs (brieflichen, Cz.) Angaben intensiver färbte, jetzt auch in Schnitten aus Alkoholmaterial die Leprabazillen schön gefärbt erhalten habe.

Nach diesen etwas umständlichen Rekapitulationen kann einzig und allein nur Albert Neisser (damals, 1879, Assistent an der Dermatologischen Universitätsklinik zu Breslau) als Entdecker des Leprabazillus bezeichnet werden.

Wohl hat Armaner Hansen bei Lepra Bakterien gesehen und ihre Spezifizität für Lepra behauptet, aber nicht bewiesen. Bis zu Neissers Publikation hat er mit seiner unvollkommenen Technik nicht einmal beweisen können, daß es sich bei den von ihm bei Lepra gesehenen „beweglichen" Stäbchen um eine einheitliche Art handelt und hat dann Neissers Angaben nicht einmal recht zu bestätigen vermocht, ehe Rob. Kochs Rat ihm half.

Wenn trotz alledem bis jetzt ganz allgemein, trotz Neissers wiederholtem Einspruch, fälschlich immer wieder Hansen als Entdecker des Leprabazillus gefeiert und Neissers Name erst in zweiter Linie genannt oder über-

haupt ganz verschwiegen wird, so liegt der Grund wohl darin, daß die erste Mitteilung Neissers in der Breslauer Ärztlichen Zeitschrift zu versteckt, in einem, namentlich im Ausland zu wenig verbreiteten Journal publiziert war, während die darauf folgende Hansensche Arbeit in dem weitverbreiteten angesehenen Virchowschen Archiv erschien, vor der zweiten. ebenda publizierten Neisserschen Arbeit.

Als Entdeckungsjahr für den Leprabazillus ist 1879 zu betrachten, da die Hansenschen Angaben über seine Befunde aus 1873, welche zudem ausführlich erst 1880 (nach Neissers erster Arbeit) publiziert wurden, eben nicht beweiskräftig sind, wie Hansen selbst anerkannte.

Erst Albert Neisser verdanken wir die genaue Beschreibung der jetzt allgemein als Leprabazillus anerkannten Bazillenart. Diese Entdeckung erfolgte vor der Entdeckung des Tuberkelbazillus. Sie erfolgte mit den Methoden der Weigertschen Bakterienfärbung (mit Fuchsin und Gentianaviolett). Der Tuberkelbazillus wurde dann von Rob. Koch mit der Methylenblau-Bismarckbraun-(Vesuvin-)Methode entdeckt. Danach erst kam die Ehrlichsche Anilinwasser-Tuberkelbazillenfärbungsmethode, welche sich dann auch für die Leprabazillen anwendbar erwies.

Mögen diese Zeilen dazu beitragen, der historischen Wahrheit Gerechtigkeit widerfahren zu lassen. Die bisherigen irrtümlichen Angaben der Lehrbücher, welche Neissers Verdienste bei der Entdeckung des Leprabazillus herabsetzen oder verschweigen, sind dementsprechend zu berichtigen. Die Entdeckung des Leprabazillus ist eine Ruhmestat Deutscher, mit Deutscher Sorgfalt und Gründlichkeit durchgeführten Forschungsarbeit, auf welche wir Deutsche allen Grund haben stolz zu sein und die wir nicht an das Ausland zu verschenken brauchen. Der Entdecker des Leprabazillus ist weiland

Albert Neisser.



Aus der II. Abteilung für Geschlechts- und Hautkrankheiten
des k. k. Allgemeinen Krankenhauses in Wien.
(Vorstand: Prof. Dr. S. Ehrmann.)

Über Hydroa aestivale und vacciniforme.

Eine klinisch-experimentelle Untersuchung.

Von Dr. **Alfred Perutz,**
Assistent der Abteilung.

(Hiezu Taf. XXX.)

Im Jahre 1862 beschrieb Bazin (1) eine im Sommer auftretende, durch Blasenbildung und Nekrose charakterisierte Dermatose, die er als Hydroa aestivale bezeichnete und die von Hutchinson (2) 1888 als „Sommereruption" wieder in die Literatur eingeführt wurde. Beide Autoren legten neben der klinischen Beschreibung ihr Hauptgewicht darauf, daß das Auftreten dieser Dermatose an eine bestimmte Jahreszeit gebunden war und daß nur diejenigen Körperpartien davon befallen wurden, die dem Sonnenlicht ausgesetzt waren, also Gesicht und Hände. Auch die übrigen Autoren, die über diese Krankheit berichteten, konnten diese eigenartigen Befunde bestätigen und zwar fanden sie, daß die Hydroa aestivale besonders im Frühjahr und Herbst auftrat.

Die Hydroa aestivale gehört somit in jene Gruppe von Hautkrankheiten, bei denen das Sonnenlicht das schädigende Agens abgibt und die ich daher als Phototoxidermien bezeichnen möchte.

Es mag paradox klingen, daß die Sonnenstrahlen, der Urquell und die Nährmutter der organischen Welt, von der alle Lebensprozesse abhängen, als dem Protoplasma schädlich, und damit in gewissem Sinne als lebensfeindlich bezeichnet werden. Der Widerspruch mag sich daraus er-



klären, daß die Sonne keine Einheit ist, sondern verschiedenartige und verschieden wirkende Strahlen aussendet. Durch die Untersuchungen der letzten Jahre wurde festgestellt, daß es insbesondere die kurzwelligen Strahlen sind, welche krankhafte Veränderungen hervorzurufen imstande sind. In die Gruppe der dadurch bedingten Hautkrankheiten gehört die Hydroa aestivale, die Pellagra, das Xeroderma pigmentosum, der Sonnenbrand, die Epheliden und das Buchweizenexanthem der Rinder und Schafe.

War somit die schädigende Wirkung des Lichtes für die Genese der Hydroa sichergestellt, so bedeuteten die Befunde, die M. Call-Anderson (3) und Linser (4) bei Hydroakranken erhoben, einen wesentlichen Fortschritt zur Klärung dieser Erkrankung. Sie fanden im Harne von Hydroakranken Hämatoporphyrin, einen Befund, den Ehrmann (5) auch bei seinem Falle erheben konnte. Auf Grund dieser Befunde sprach Ehrmann (6), nachdem Hausmann das Hämatoporphyrin als sensibilisierende Substanz definiert hatte, die Meinung aus, daß das Hämatoporphyrin möglicherweise die Ursache für das Zustandekommen dieser Dermatose durch Sensibilisieren der Haut abgeben könne.

Es hatten nämlich Tappeiner (7) und Raab (8) nachgewiesen, daß das salzsaure Akridin, welches sich durch lebhafte Fluoreszenz auszeichnet, im stande ist, Infusorien bei Zutritt von gewöhnlichem Tageslicht abzutöten. während diese Substanz im Dunkeln vollständig wirkungslos bleibt. Bei einer ganzen Reihe anderer fluoreszierender Substanzen wurden dieselben Resultate erhoben, so daß Tappeiner (9) sagen konnte, den fluoreszierenden Substanzen komme die Eigenschaft zu, die Wirkung des Sonnenlichtes derart zu verstärken, daß das sonst indifferente Licht deletär auf lebende Zellen und Fermente wirke. Diese Substanzen nannte nun Tappeiner „Photodynamische Sensibilisatoren". (Die erste Beobachtung über eine sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen stammt übrigens von Marcacci (10), der aber das Wesen dieses Vorganges nicht erkannte und keine weiteren Schlüsse daraus zog.)

Man nennt einen Körper photodynamisch wirksam, wenn seine Lösung durch den Einfluß des Lichtes im stande ist auf andere Körper oder Organe bestimmte Wirkungen zu entfalten, die bei Abschluß des Lichtes entfallen würden. In Analogie mit der Sensibilisation photographischer Platten durch Farbstoffe spricht man auch von einer photobiologischen Sensibilisation durch solche Körper. Ein prinzipieller Unterschied zwischen beiden Prozessen darf aber nicht vergessen werden, nämlich der, daß im Falle der photographischen Sensibilisation ein an sich lichtempfindlicher Körper lichtempfindlicher gemacht wird, im Falle der photodynamischen Wirkung die strahlende Energie des Lichtes durch die wirksame Substanz in eine andere Energieform umgesetzt wird, was sonst nicht merklich eintreten würde. [Meyer-Betz (11).] Wir sind heute noch nicht im stande, uns eine klare Vorstellung darüber zu machen, in welcher Weise das Licht unter der Mithilfe photodynamisch wirksamer Substanzen seine deletäre Wirkung entfaltet. Wahrscheinlich liegen die Verhältnisse so, daß die strahlende Energie des Lichtes in chemische Energie umgesetzt wird, die dann in den Geweben ganz abnorme Umsetzungen verursacht. Die Fluoreszenz ist eine conditio sine qua non für die photodynamische Wirkung.

Einen wichtigen methodischen Fortschritt brachten die Arbeiten von H. Sachs und Sacharoff (12), sowie von H. Pfeiffer (13). Sie setzten an Stelle der Infusorien rote Blutkörperchen, die im Lichte in Lösungen photodynamischer Substanzen rasch hämolysiert wurden, während die Kontrollen, die im Dunkeln gehalten wurden, intakt blieben. Weiters brachten wichtige Befunde über das Vorkommen photodynamischer Substanzen im Pflanzen- und Tierkörper die Untersuchungen von Hausmann (14), (15), (16).

Durch die Befunde von Tappeiner und Hausmann war somit eine Grundlage geschaffen, die Photodynamik von einem neuen Gesichtspunkte aus zu studieren. Es war somit, wenn auch nur hypothetisch, eine Erklärung gegeben, warum das Licht nur bei gewissen Individuen eine schädliche Wirkung zu erzielen im stande ist. Einen



Erfolg zeitigten aber nur die Arbeiten über die Pellagra und die Hydroa aestivale. Für die Pellagra konnten von Horbaczewski (17), Raubitschek (18, 19), Lode (20) und Hausmann (21) Substanzen isoliert werden, die im Experimente schwere Schädigungen des Versuchstiers hervorriefen.

1. Die experimentelle Hydroa aestivale.

Auch die Frage der Ätiologie der Hydroa aestivale wurde experimentell angegangen [Perutz (22)]. Es mußte zunächst an einem Versuchstier Hämatoporphyrinurie, respektive Hämatoporphyrinämie, erzeugt werden. Sobernheim (23) machte als erster darauf aufmerksam, daß nach längerem Gebrauche von Sulfonal beim Menschen Hämatoporphyrinurie auftritt. Nach den Untersuchungen von O. Neubauer (24) reagiert das Kaninchen nach Sulfonalverfütterung mit Hämatoporphyrinurie.

Es wurde also ein Kaninchen mit steigenden Dosen von Sulfonal so lange gefüttert, bis es Hämatoporphyrin im Harn ausschied. Hierauf wurden seine Ohren mit einer Quarzlampe nach Kromayer bestrahlt. Ich dosierte für meine Versuche die Bestrahlung derart, daß ich die schwächste Stromintensität wählte und das Kaninchenohr 3 Minuten dem Lichte aussetzte. Da ich bei der ersten diesbezüglichen Publikation die Protokolle der Versuche, die ich im k. k. sero-therapeutischen Institut des Hofrat Prof. Paltauf machte, nicht mitteilte, möchte ich dies jetzt nachtragen.

Das Sulfonal wurde, in kalter Kuhmilch suspendiert, den Tieren mittelst Schlundsonde gegeben und zwar so lange, bis Hämatoporphyrinurie auftrat. Am 1. Tag erhielten die Kaninchen 0·3, am zweiten 0·4, am dritten 0·5, am vierten 0·7 Sulfonal. Bei dieser Dosierung erfolgte die Ausscheidung des Farbstoffes durch den Harn am dritten oder vierten Tag.

Die Untersuchung des Urins auf Hämatoporphyrin geschah nach der Methode von Salkowski-Hammarsten (25). Der Harn wurde mit Bariumazetat gefällt, der häm toporphyrinhaltige Niederschlag wurde einige Zeit bei Zimmertemperatur mit salzsäurehaltigem Alkohol stehen gelassen und dann filtriert. Das Filtrat zeigte das charakteristische Spektrum des Hämatoporphyrins in saurer Lösung, einen Streifen vor *D*

und einen zweiten, breiten zwischen *D* und *E* und gab nach Übersättigen mit Ammoniak das Spektrum des alkalischen Hämatoporphyrins: vier über das ganze Spektrum verteilte Streifen.

Hierauf wurden die Ohren des Kaninchens bestrahlt. Zwei Tage nach der Bestrahlung begann an der der Quarzlampe ausgesetzten Ohrpartie eine Rötung und Schwellung aufzutreten. Tags darauf trat Blasenbildung auf. Die Blase war prall gespannt, von klarem serösem Inhalt. Am nächsten Tag war an der Stelle der Blase eine festhaftende Kruste; am zehnten Tag nach der Bestrahlung fiel die Kruste ab und es blieb eine kraterförmige, eingezogene, mitunter pigmentierte Narbe zurück, entsprechend dem tiefen Substanzverluste.

Das Kontrolltier zeigte an der bestrahlten Partie keine Erscheinungen.

Bei der Sektion eines zugrunde gegangenen Tieres fand sich, wie dies auch Neubauer (26) feststellen konnte, die Gallenblase mit einem rotschimmernden Inhalt erfüllt, der das Hämatoporphyrinspektrum gab. Ebenso war im Duodenalinhalt Hämatoporphyrinspektrum nachweisbar. Die histologische Untersuchung des Ohres ergab eine starke Erweiterung der Gefäße, die stellenweise thrombosiert waren. Die Epidermis ist von Leukozyten durchsetzt. Die Subkutis ist nicht affiziert, ein Bild, das der menschlichen Hydroa entspricht [cf. Ehrmann und Fick (27)].

Tabelle I.

Tag	Kaninchen	Kontrollkaninchen
I.	0·3 Sulfonal	—
II.	0·4 „	—
III.	0·6 „	—
IV.	0·7 „ Hämatoporphyrinurie	—
V.	Bestrahlung	Bestrahlung
1.	—	—
2.	—	—
3.	Ödem Gefäßerweiterung	Rötung
4.	Blasen	Rötung geschwunden
5.	Krusten	—
6.	„	—
7.	„	—
8.	„	—
9.	„	—
10.	Krusten abgefallen Narbe	—
11.	Narbe	—

Die des öfteren wiederholten Versuche ergaben mit einer gewissen Regelmäßigkeit dieselben Befunde. Es war

somit gelungen. die kurzwelligen Strahlen durch eine endogene Sensibilisation zu verstärken. Das Wesentliche dieses Experiments bestand darin, daß wir die Disposition für eine Phototoxidermie am Tiere erzeugten, daß wir Hautveränderungen durch ultraviolettes Licht hervorriefen und daß diese Hautveränderungen erst nach einer bestimmten Latenzzeit auftraten. Denn dadurch unterscheidet sich das durch die langwelligen roten und ultraroten Strahlen hervorgerufene Wärmeerythem, das unmittelbar während oder knapp nach der Bestrahlung auftritt und innerhalb weniger Stunden spurlos verschwindet, von dem durch die kurzwelligen, ultravioletten Strahlen bedingten photochemischen Erythem, das nach einem mehr oder minder langen Latenzstadium auftritt und zu Blasen-, Krusten- und Narbenbildung führt.

Weiters wurde versucht, wie sich die Narbe nach einer experimentellen Hydroaeruption einer nochmaligen Bestrahlung gegenüber verhält.

Tabelle II.

Tag	Gesundes Ohr	Vernarbtes Ohr
I.	0·3 Sulfonat	
II.	0·4 „	
III.	0·6 „	
IV.	0·7 „	
	Hämatoporphyrinurie	
V.	Bestrahlung	
1.	—	—
2.	—	—
3.	Ödem	—
4.	Blasen	—
5.	Krusten	—
6.	„	—
7.	„	—
8.	„	—
9.	„	—
10.	Narbe	—

Ein Kaninchen, das an einem Ohr die früher beschriebene Narbe nach Hydroa hatte und dessen anderes Ohr gesund war, wurde wiederum mit Sulfonal bis zur Hämatoporphyrinurie verfüttert. Hierauf sowohl das gesunde als auch das vernarbte Ohr mit der Quarzlampe bestrahlt. Am

gesunden Ohr trat nach einer Latenzzeit von zwei Tagen eine Blaseneruption mit konsekutiver Nekrose auf, während das Ohr mit der Narbe keine Reaktion zeigte. Diese Erscheinung ist dadurch zu erklären, daß fur das Zustandekommen einer Phototoxidermie die sensibilisierende Substanz im Blute kreisen muß. Da die Narbe wenig vaskularisiert ist und das straffe Gewebe derselben eine Diffusion von Substanzen erschwert, konnte das Licht an der Narbe keine Erscheinungen hervorrufen (siehe Tabelle II).

Im Einklang mit meinen Versuchen stehen die Befunde, die Götzl (26) bei der experimentellen Bleivergiftung erhob. Er konnte durch Injektion von Bleitriäthyl Hämatoporphyrinurie erzeugen, worauf die Tiere nach Bestrahlung ihrer Ohren mit Blasenbildung und Narben daselbst reagierten.

2. Die experimentelle „Sensibilisationskrankheit" Hausmanns und die Selbstversuche von Meyer-Betz.

Hausmann (29), dem wir eine Reihe interessanter und wichtiger Untersuchungen über photodynamische Sensibilisation verdanken, ging auch daran, die Wirkung der endogenen Sensibilisation mittelst Hämatoporphyrin zu studieren, nachdem er dessen Wirkung beim Paramaecium candatum beschrieben hatte. Er injizierte weißen Mäusen chemisch reines salzsaures Hämatoporphyrin. Es traten nach erfolgter Belichtung mittelst Sonnenlichtes Vergiftungserscheinungen bei den Tieren auf, {das Hämatoporphyrin als solches ist eine relativ ungiftige Substanz [Nencki und Sieber (30), Neubauer (24)]} und zwar unterschied er je nach dem Grad und der Art der Belichtung eine akute, eine subakute und eine chronische Form.

Nach starker Belichtung in der Sommersonne oder mit einer 35 Amp.-Bogenlampe traten die akuten Erscheinungen auf. Die Tiere wälzten sich am Boden herum, kratzten sich, es trat Rötung der Ohren auf, Rötung des Schwanzes, Ödem der ganzen Haut, Lichtscheu, Mattigkeit. Nach 1 bis 3 Stunden Tod.

Bei der subakuten Form, die bei weniger intensiver Belichtung erfolgte, trat auch das allgemeine Hautödem auf. Der Kopf war gedunsen, die Tiere waren lichtscheu, aber sie blieben am Leben.

Bei der durch wiederholte mäßig starke Belichtung erzeugten chronischen Form trat Ausfall der Haare und Nekrose der Ohren auf.

Als besonders wirksam erwiesen sich die Strahlen um 500 $\mu\mu$; möglicherweise aber waren auch die ultravioletten Strahlen bei den Hämatoporphyrinversuchen wirksam. Die Menge des Farbstoffes ist, abge-



sehen von einer unteren Grenze, nicht so sehr bestimmend für den Ablauf der Sensibilisationskrankheit.

Dies die Versuche von Hausmann. Sie bewiesen, daß für das Zustandekommen einer schweren Allgemeinschädigung von weißen Mäusen ein fluoreszierender Farbstoff (Hämatoporphyrin) und Licht notwendig sei. Auf die menschliche Pathologie konnten aber diese Versuche nicht übertragen werden und deshalb entschloß sich Meyer-Betz (11) zu einem Selbstversuch. Eine Hämatoporphyrinämie konnte beim Menschen nur durch eine intravenöse Injektion von Hämatoporphyrin erzeugt werden, da nach den Versuchen von H. Fischer und Meyer-Betz (31) Hämatoporphyrin, per os gegeben, nicht resorbiert wird.

Meyer-Betz ließ sich nun 0·2 Hämatoporphyrin intravenös injizieren. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind kurz folgende: Eine talergroße Hautstelle der Beugeseite des rechten Unterarms wurde mit Finsenlicht bestrahlt, während der übrige Körper gegen Lichtstrahlen vollständig abgedeckt war. Am nächsten Tage war die entsprechende Hautpartie infiltriert, schmerzhaft, erschien wegen der Hämorrhagien fast schwarz. Eine Woche später entwickelte sich ein schwarzer Schorf, der sich an den Rändern zu demarkieren begann. Nach mehreren Wochen Heilung des Geschwürs unter starker Narbenbildung. Am Tage nach der intravenösen Hämatoporphyrininjektion setzte sich Meyer-Betz einer kurzdauernden Sonnenbestrahlung aus. Sofort trat Prickeln und Brennen auf. Am nächsten Tage starkes Ödem des Gesichts und der Hände mit nachfolgender Entzündung. Die Schwellung dauerte einige Tage an. Zu einer Blasenbildung oder Nekrose kam es nicht. Erwähnenswert war noch, daß die Haut, soweit sie von der Entzündung betroffen war, nach deren Ablauf eine sehr inten-sive Pigmentierung zeigte.

Durch diese Versuche wurde einwandfrei erwiesen, daß beim Menschen in der Blutbahn kreisendes Hämatoporphyrin zu einer hochgradigen Sensibilisierung führt, daß nur die vom Lichte direkt getroffenen Körperteile die schädliche Wirkung des Lichtes zeigen und daß die Intensität der Veränderungen überall mit der Intensität der Bestrahlung parallel gehen.

Vergleichen wir die Hausmannschen und Meyer-Betzschen Versuche mit den von mir im vorigen Abschnitt besprochenen, so finden wir, daß es gelang, durch endogene Sensibilisierung eine Lichtschädigung experimentell zu erzeugen. Es sind aber wesentliche Unterschiede



in den Resultaten beider Versuchsanordnungen zu finden. 1. Die endogene Sensibilisierung. Hausmann und Meyer-Betz injizierten teils subkutan, teils intravenös einen chemisch rein dargestellten Farbstoff. Bei meinen Versuchen ließ ich durch Sulfonal, ebenso wie Götzl durch Bleitriäthyl, den photodynamisch wirkenden Sensibilisator im Tierkörper selbst entstehen. Auf die Bedeutung dieses Punktes werde ich später bei der Besprechung des Hämatoporphyrins und der Porphyrinurie zurückkommen. 2. Weisen meine und die Hausmannschen und Meyer-Betzschen Versuche im Endresultat wesentliche Unterschiede auf. Die Versuche Hausmanns an der Maus sowie der Selbstversuch Meyer-Betz machen die Hämatoporphyrinsensibilisation für den Menschen für sehr wahrscheinlich. Sie waren aber in ihrer Wirkung weit von dem Bilde der Hydroa verschieden, da bei der experimentellen Hämatoporphyrinerkrankung eine diffuse Affektion entsteht, während die Hydroa sich durch Erscheinungen auf beschränktem Raum auszeichnet. Bei der Hydroa aestivale ist die lokale Nekrose das Essentielle, während der Hämatoporphyrismus mehr das Bild einer diffusen Dermatitis zeigt, die bei der Maus wahrscheinlich ganz ähnlich wie bei einer Verbrennung zum Auftreten giftiger Abbauprodukte und durch Resorption derselben zum Tode führt. Die experimentelle Sensibilisationskrankheit des Menschen führt zu einem Bilde, das Ähnlichkeiten mit Dermatitis solaris hat.

Wir haben also somit einerseits eine durch Sulfonal- resp. Bleiverfütterung und konsekutiver Hämatoporphyrinurie erzeugte Überempfindlichkeit der Haut gegen ultraviolette Strahlen und andererseits eine durch Injektion von chemisch reinem Hämatoporphyrin erzeugte Lichtschädigung, die zu schweren Allgemeinerkrankungen, ja selbst zum Tode des Versuchstiers führen kann, ein Unterschied, wie er sich in der menschlichen Pathologie einerseits bei der Hydroa aestivale, andrerseits bei einer später zu besprechenden Hämatoporphyrinurie vorfindet.

---

3. Das Hämatoporphyrin, seine Entstehung im Organismus und die Porphyrine.

Das Hämatoporphyrin ist ein Derivat des Blutfarbstoffs und zwar entsteht es aus dem Hämatin respektive seinem Salzsäureester, dem Hämin, unter Austritt von Eisen durch Einwirkung von Säure. Das Hämoglobin ist eine Verbindung eines rotgefärbten, eisenhaltigen Farbstoffes dem Hämochrom, einem Pyrrolderivat, und einem farblosen Eiweißkörper, dem Globin. Die Bindung, die eine sehr lockere ist -- selbst schwache Säuren, wie Essigsäure sind schon bei Zimmertemperatur imstande sie zu lösen — ist eine salzartige, wobei das Hämochrom den Charakter einer Säure hat, während das Globin zu den basischen Proteinstoffen gehört. Durch Aufnahme von Sauerstoff entsteht aus dem Hämochrom das Hämatin, dessen Salzsäureester das Hämin ist. Durch Abspalten von Eisen entsteht daraus Hämatoporphyrin. Das Hämatoporphyrin wurde zuerst von Mulder (32) beschrieben und von Hoppe-Seyler (33) näher studiert. Nach Zaleski (34) ist seine Formel $C_{34}H_{38}N_4O_6$. Seine Entstehung aus dem Hämin kann durch folgende Gleichung ausgedrückt werden: $C_{34}H_{33}N_4O_4FeCl + 2\,HBr + 2H_2O = C_{34}H_{38}N_4O_6 + FeBr_2 + HCl$.

Chemische Eigenschaften.

Das aus sauer Lösung ausfallende Hämatoporphyrin ist ein amorphes, braunes, im auffallenden Lichte purpurn schimmerndes Pulver, das in Alkohol, Mineralsäuren und Alkalien löslich ist. Auf Platindraht erhitzt liefert es Pyrroldämpfe.

Nach Nencki (35) gibt es mit rauchender Salpetersäure ein der Gmelinschen Bilirubinreaktion ähnliches Farbenspiel. Das Hämatoporphyrin ist kein Ozonüberträger, gibt weder die Guajak- oder Aloinreaktion, noch die Adlersche Benzidinprobe. Günther (36) empfiehlt diese letztere Probe als Reinheitsprüfung des Präparats vorzunehmen.



Die Salzsäureverbindung des Hämatoporphyrins kristallisiert in langen, braunroten Nadeln.

Physiologische Eigenschaften.

Seine wichtigste diesbezügliche Eigenschaft ist, worauf Hausmann hinwies, seine Fluoreszenz. Man kann sowohl bei sauer als auch alkalischer Lösung und bei starker, fast farbloser Verdünnung mittelst einer Konvexlinse im Sonnenlichte eine deutlich rote Fluoreszenz konstatieren. Durch Zusatz einiger Tropfen einer Ferrichloridlösung zu einer alkalischen Hämatoporphyrinlösung kann man nach Günther (36) eine prächtige rote Fluoreszenz erzeugen. Für das Hämatoporphyrin ist weiters sein spektroskopisches Verhalten charakteristisch. Eine saure Hämatoporphyrinlösung zeigt zwei Absorptionsstreifen, von denen der eine zwischen C und D liegt, während der zweite, viel dunklere, schärfere und breitere in der Mitte zwischen D und E gelegen ist. Die alkalische Lösung zeigt vier Streifen; einen zwischen C und D, einen zweiten breiten um D herum, einen dritten zwischen D und E, fast am E, und endlich einen vierten breiten und dunklen Streifen bei b.

Beim Menschen kann das Hämatoporphyrin bei verschiedenen, später zu besprechenden Krankheiten vorkommen.

Entstehung des Hämatoporphyrins im Organismus.

Das Hämatoporphyrin ist ein intermediäres Stoffwechselprodukt auf dem Wege Hämoglobin—Gallenfarbstoff, wird unter normalen Verhältnissen abgebaut und nur in ganz geringen Spuren durch Leber und Niere ausgeschieden. Nun kann es infolge einer Erkrankung des Organismus oder durch eine fehlerhafte kongenitale Anlage vorkommen, daß der weitere Abbau des Hämatoporphyrins nicht stattfindet und dieser teils in erhöhter Menge von Darm und Niere ausgeschieden wird, teils im Gewebe verbleibt und dort Anlaß zu Schädigungen gibt. Als Ursache einer Hämatoporphyrinurie nimmt man einen ge-



störten Hämoglobinabbau und konsekutiv eine vermehrte Bildung und demnach Ausscheidung des Zwischenproduktes Hämatoporphyrin an. Linser (37) konnte nach Röntgenbestrahlung von menschlichem Blute Hämatoporphyrin in recht beträchtlicher Menge nachweisen. Günther (36) konnte bei einem Patienten, der an einer kongenitalen Hämatoporphyrinurie litt, durch Bestrahlung mit ultraviolettem Lichte einen Anfall von Hydroa provozieren. Doch wies Garrod (38) darauf hin, daß bei anämischen Zuständen die Hämatoporphyrinmenge nicht derart gesteigert ist, wie man sie bei einer Ausscheidung dieses Hämoglobinderivates annehmen müßte. Nach Kast und Weiß (39) bewirkt Hämolyse keine Hämatoporphyrinurie.

Zur Untersuchung dieser Frage habe ich folgende Versuche unternommen:

1. 10 cm^3 Kaninchenblut wurden in einer Petrischale aufgefangen und offen dem Lichte der Kromayerschen Quarzlampe ausgesetzt. Hierauf wurde das ausgeschiedene Serum spektroskopisch untersucht. Das Ergebnis war ein negatives. Hämatoporphyrin konnte nicht nachgewiesen werden.

2. Derselbe Versuch wurde durch Belichten mit Röntgenstrahlen (5 H) vorgenommen. Auch hier war, entgegen dem Versuche von Linser (37), das Ergebnis ein negatives.

3. Blut eines Kaninchens, das mit Sulfonal verfüttert wurde und hämatoporphynurisch war, dessen Serum aber kein Hämatoporphyrin enthielt, wurde dem Quarzlampenlichte ausgesetzt. Das Serum zeigte nach der Bestrahlung kein Hämatoporphyrin.

4. Blut eines gesunden Menschen wurde sowohl der Quarzlampe als auch den Röntgenstrahlen ausgesetzt. Auch hier keine Hämatoporphyrinbildung nachweisbar.

5. Blut eines Hydroapatienten, dessen Harn Hämatoporphyrin enthielt, in dessen Serum aber der Farbstoff nicht vorhanden war, wurde ebenso ohne Ergebnis sowohl der Quarzlampe als auch dem Röntgenlichte ausgesetzt.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß man in vitro weder aus normalen Blutkörperchen des Menschen sowie des Kaninchens, noch aus Blutkörperchen eines hämatoporphynurischen Menschen oder Kaninchens durch Bestrahlung mittelst Quarzlampe oder Röntgenstrahlen Hämatoporphyrin erzeugen kann.

Nun wurde versucht, wie sich ein Kaninchen resp.

dessen Blut, bei Zufuhr größerer Mengen Hämoglobins bezüglich der Hämatoporphyrinbildung verhält.

Einem 1200 *g* schweren Kaninchen wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 20 cm^3 defibriniertes Kaninchenblut injiziert und das Tier bei Milchkost gelassen, um eine eventuelle Hämatoporphyrinbildung aus dem Chlorophyl des Grünfutters hintanzuhalten. Der Harn des Kaninchens wurde durch 10 Tage hindurch mit negativem Ergebnis auf Hämatoporphyrin untersucht. Hierauf wurde dessen Blut nach der früher beschriebenen Methode sowohl der Quarzlampe als auch den Röntgenstrahlen ausgesetzt, ohne daß im Serum Hämatoporphyrin nachzuweisen war.

Durch diesen Versuch ist ersichtlich, daß exogen eingeführtes Hämoglobin weder im Organismus noch in vitro zu einer Hämatoporphyrinbildung führt.

Nun wurde folgender Versuch angestellt: Ein Kaninchen erhielt eine Injektion eines für Kaninchen hämolytischen Serums und auch da war weder Hämatoporphyrin im Harn nachweisbar, noch konnte aus den Blutkörperchen des Tieres durch Bestrahlung Hämatoporphyrin erzeugt werden, wodurch ersichtlich ist, daß auch eine endogene Hämoglobinvermehrung nicht für die Bildung von Hämatoporphyrin verantwortlich gemacht werden kann.

Meine Versuche in vitro und am Tier stehen mit den klinischen Beobachtungen in Übereinstimmung. Es ist nicht möglich, durch Hämoglobineinverleibung beim gesunden Tier Hämatoporphyrin zu erzeugen.

Wie gesagt ist das Hämatoporphyrin ein Zwischenprodukt im Abbau des Blut- zum Gallenfarbstoff. Nun könnte es möglich sein, daß es bei Störungen dieses Vorganges zu einer vermehrten Hämatoporphyrinausscheidung kommen könnte. Der Vorgang der Gallenproduktion findet in der Leber statt und eine Insuffizienz dieses Organes, dessen Aufgabe es ist, Hämoglobin in Gallenfarbstoff umzuwandeln, könnte die Ursache dazu abgeben.

Es wurde nun folgender Versuch gemacht: Eine wässerige Aufschwemmung einer fein zerhackten Leber eines gesunden Kaninchens wurde mit dem hämatoporphyrinhaltigen Harn eines sulfonalverfütterten Kaninchens gemischt und 24 Stunden bei 37° stehen gelassen. Hierauf wurde 1. die darüber stehende Flüssigkeit, die aus Harn



und der zum Aufschwemmen des Leberbreies notwendigen physiologischen Kochsalzlösung bestand und die vor dem Versuche (der Harn war ja hämatoporphyrinhaltig) Hämatoporphyrin enthielt, spektroskopisch untersucht. Als Kontrolle diente hämatoporphyrinhaltiger Kaninchenharn, der mit derselben Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde, die zum Aufschwemmen des Leberbreies verwendet wurde. In der Leberbrei-Hämatoporphyrinharn-Aufschwemmung war nach beendetem Versuch kein Hämatoporphyrin nachweisbar, während die Kontrolle Hämatoporphyrin enthielt.

2. Wurde der Leberbrei mit salzsaurem Alkohol extrahiert. Auch in diesem sauern alkoholischen Extrakt konnte Hämatoporphyrin nicht nachgewiesen werden. Wohl aber konnte Gallenfarbstoff, der früher im Harn nicht vorhanden war, jetzt nachgewiesen werden. Durch diesen Versuch ist nachgewiesen, daß in der Leber eine Hämatoporphyrin zerstörende Substanz vorhanden ist, ein Ergebnis, zu dem auch Sunner (40) gekommen ist, so daß wir annehmen müssen, daß eine vermehrte Hämatoporphyrinbildung durch eine Störung der Leberfunktion bedingt sein muß, resp. daß eine erkrankte Leber das Hämatoporphyrin nicht weiter abzubauen im stande ist.

Um dies zu beweisen, habe ich folgenden Versuch angestellt: Es wurde die Leber eines mit Sulfonal vergifteten Kaninchens, dessen Harn Hämatoporphyrin enthielt, fein zerhackt und mit physiologischer Kochsalzlösung zu einem Brei zerrieben. Es wurde nun, wie bei den früheren Versuchen, in Ermangelung von reinem Hämatoporphyrin hämatoporphyrinhältiger Kaninchenharn dem Leberbrei zugesetzt und 24 Stunden bei 37° im Brutofen stehen gelassen. Nach dieser Zeit konnte Hämatoporphyrin wieder spektroskopisch nachgewiesen werden, Gallenfarbstoff war nicht vorhanden. Dieser Versuch zeigt, daß durch Sulfonalvergiftung eine Schädigung der Funktion der Leber gesetzt wird, wodurch die Leber ihre Fähigkeit, Hämatoporphyrin zu Gallenfarbstoff abzubauen, verliert.

Bezüglich der Hämatoporphyrinbildung können wir auf Grund unserer Versuche resümierend folgendes sagen:

1. Weder aus dem Blute eines gesunden Menschen noch eines normalen Kaninchens kann durch Belichtung mittelst einer Quarzlampe oder mittelst Röntgenstrahlen Hämatoporphyrin erzeugt werden.

2. Hämatoporphyrin entsteht auch nicht durch Belichtung von Blut eines hämatoporphyrinurischen Menschen oder Kaninchens.

3. Das gesunde Kaninchen baut weder aus exogen eingeführten noch aus endogen entstandenem Hämoglobin Hämatoporphyrin ab.

4. Die normale Leber ist im stande, Hämatoporphyrin zu Gallenfarbstoff weiter abzubauen.

5. Der Leber eines mittelst Sulfonal vergifteten und dadurch hämatoporphyrinurischen Kaninchens fehlt diese Eigenschaft.

6. Die Hämatoporphyrinurie ist ein Symptom einer Leberinsuffizienz.

Nun ist es auffallend, wieso es bei den zahlreichen zur Beobachtung gekommenen Lebererkrankungen (ich erinnere nur an die Leberzirrhose) nie zu einer Beobachtung einer Hämatoporphyrinurie gekommen ist. Günther (36) nimmt daher mit Recht an, daß die Möglichkeit einer Hämatoporphyrinurie als Stoffwechselerkrankung ohne histologische Veränderungen der Leber infolge Fermentmangels nicht von der Hand zu weisen sei. Günther (38) wies darauf hin, daß die Leber der Hämatoporphyrinbildner sei und daß in allen Fällen von Hämatoporphyrinurie eine Erkrankung dieses Organes (kardiale, infektiöse, toxische Zirrhose oder fettige Degeneration) vorliegt.

Außerdem wäre es noch möglich, daß Hämatoporphyrinurie infolge einer vermehrten Hämatoporphyrinsynthese zu stande komme, doch sind die diesbezüglichen Theorien nur vage Hypothesen (cf. Günther l. c.), so daß ich darauf nicht näher eingehen will.

Es wurde bisher immer nur von Hämatoporphyrin und Hämatoporphyrinurie gesprochen, obwohl von H. Fi-



scher und seinen Mitarbeitern neue hochinteressante Studien über „Hämatoporphyrin" und „Porphyrine" gemacht wurden. Ich habe diese Befunde bisher der Einfachheit halber noch nicht berücksichtigt.

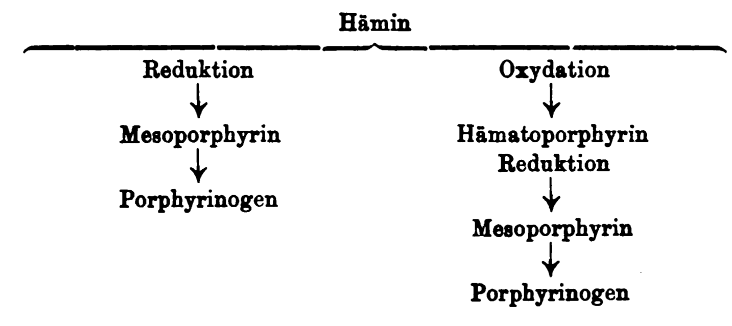
Im Harn kann unter pathologischen Verhältnissen außer dem Hämatoporphyrin noch ein zweiter Blutfarbstoff vorkommen, das Mesoporphyrin. Das Mesoporphyrin hat die Formel $C_{34}H_{38}N_4O_4$, unterscheidet sich chemisch vom Hämatoporphyrin dadurch, daß es zwei Sauerstoffatome weniger hat als das Hämatoporphyrin. Es wurde von Nencki und Zaleski (41, 42, 43) durch Einwirkung von jodwasserstoffhaltigem Eisessig und Jodphosphonium auf Hämin als wohlcharakterisierter Farbstoff erhalten. Das Mesoporphyrin kann als Reduktionsprodukt des Hämatoporphyrins aufgefaßt werden und in der Tat gelang es Zaleski (42) zu zeigen, daß Mesoporphyrin aus Hämatoporphyrin durch Reduktion mittelst Eisessigjodwasserstoff entstehen kann. In seinen Eigenschaften ist es dem Hämatoporphyrin sehr ähnlich. Seine Lösungen haben annähernd dasselbe Spektrum [Schumm (44)]. Es unterscheidet sich von ihm, abgesehen von seiner elementaren Zusammensetzung, wesentlich durch die Bildung kristallisierender Äther, die in wässerigen Alkalien vollkommen unlöslich sind. Auch in seinen biologischen, resp. photodynamischen Eigenschaften stimmt das Mesoporphyrin mit dem Hämatoporphyrin überein, indem es, wie Fischer und Meyer-Betz (31) zeigen konnten, analog den Hausmannschen Versuchen mit Hämatoporphyrin weiße Mäuse gegen Sonnenlicht sensibilisiert. Das Mesoporphyrin ist zwar ein viel schwächerer Sensibilisator als das Hämatoporphyrin, aber auch darin sind die Unterschiede zwischen den beiden Farbstoffen nicht qualitativer, sondern nur quantitativer Natur.

Fischer bezeichnete nun die spektroskopisch und biologisch fast identischen Blutfarbstoffe Hämatoporphyrin und Mesoporphyrin als „Porphyrine".

Von jeher wurde aber angenommen, daß der in pathologischen Verhältnissen, so bei der Blei- und Sulfonalver-

giftung, der Hydroa aestivale etc. vorkommende Harnfarbstoff das Hämatoporphyrin sei, ohne daß eigentlich ein zureichender Grund hiefür vorlag. Diese Anschauung muß also insofern eine Berichtigung erfahren, als man erst dann von einer Hämatoporphyrinurie resp. Mesoporphyrinurie sprechen kann, wenn man aus dem Harn einen dieser beiden Farbstoffe rein darstellt, was aber bisher noch nicht gelungen ist. Man wird die Erscheinung des Ausscheidens eines dieser beiden Farbstoffe durch den Urin, nach Fischer mit dem indifferenten Namen „Porphyrinurie" belegen.

Einen weiteren Fortschritt in der Erkenntnis der Porphyrine brachten die Untersuchungen von Fischer, Bartholomäus und Röse (45, 46). Diesen Autoren gelang es, die Muttersubstanz dieser Porphyrine zu finden. Sie stellten durch Reduktion aus Hämin einen farblosen Körper dar. Nach Oxydation desselben mit Natriummethylat ergab sich neben Phyllopyrrol Mesoporphyrin. Diesen farblosen Körper nannten sie Porphyrinogen. Auch durch Oxydation mittelst Ferrizyanat gelangten sie zum Mesoporphyrin. Es wurde somit der oxydative Übergang des Porphyrinogens in Mesoporphyrin sichergestellt. Weiters konnten die genannten Forscher durch Reduktion sowohl des Hämatoporphyrins als auch des Mesoporphyrins zum Porphyrinogen gelangen, so daß das Porphyrinogen mit Recht als Muttersubstanz der Porphyrine, Hämatoporphyrin und Mesoporphyrin gelten kann.



Das Porphyrinogen verhält sich zu den Porphyrinen wie die Leukobase zu dem entsprechenden Farbstoffe und

wir können es direkt als Leukobase des Mesoporphyrins bezeichnen. Von Fischer und Röse (47) wurde weiters die Leukobase des Hämatoporphyrins dargestellt, so daß wir jetzt zwei Porphyrinogene kennen, das Porphyrinogen zum Hämatoporphyrin und das Porphyrinogen zum Mesoporphyrin.

Fischer und seine Mitarbeiter untersuchten die photosensible Wirkung der Porphyrinogene und fanden sie nicht direkt sensibilisierend, sondern sekundär, weil „die Sensibilisation durch Licht bei den mit Porphyrinogen behandelten Tieren erst am folgenden Tag auftrat". Ob diese Ansicht zu Recht besteht, möchte ich dahingestellt sein lassen, da wir ja wissen, daß eine Latenzzeit zwischen Belichtung und Belichtungseffekt ein wesentliches Charakteristikum eines photochemischen Prozesses ist.

Der Nachweis des Porphyrinogens im Harn kann nach Schumm (48) dadurch erfolgen, daß man den zu untersuchenden Urin in zwei Portionen teilt, die eine im Dunkeln hält, während man die andere dem Sonnenlichte aussetzt. Die belichtete Portion ist dann mehr weniger braun gefärbt. Beide Portionen werden hierauf mit dem gleichen Volumen 25%iger Salzsäure versetzt und spektroskopisch untersucht. Gibt nun die belichtete Portion einen Hämatoporphyrin- resp. Mesoporphyrinstreifen, so ist Porphyrinogen vorhanden. Die Überführung des Porphyrinogens in Porphyrin kann auch durch Kaliumpermanganat oder durch Ferrizyankalium erfolgen. Erwähnen möchte ich noch, daß es Fischer gelang, nicht nur im Harn, sondern auch im Stuhl Porphyrin nachzuweisen, so daß er von einem Urin- und von einem Stuhl-Porphyrin spricht. Mitunter wird das Porphyrin nur durch die Fäzes ausgeschieden.

Zusammenfassend können wir also sagen, bei pathologischen Zuständen, vor allem der Leber — sie brauchen histologisch nicht nachweisbar sein — wird ein Abbauprodukt des Hämoglobins zum Bilirubin ausgeschieden, das in die Gruppe der Porphyrine gehört und entweder Hämatoporphyrin oder Mesoporphyrin sein kann. Die Entstehung des Porphyrins ist derzeit experimentell in vitro nicht nachzumachen. Die Leber ist im stande, Hämatopor-



phyrin zu zerstören. Die Porphyrine haben eine Vorstufe, die Porphyrinogene, die durch Oxydation in den entsprechenden Blutfarbstoff übergeführt werden können, analog den Leukobasen eines Farbstoffes, die durch Oxydation in dessen Muttersubstanz übergeführt werden. Die Porphyrine können durch die Niere — Urinporphyrin — oder durch den Darm — Stuhlporphyrin — ausgeschieden werden.

4. Die Porphyrinurien mit Ausschluß der Hydroa.

Als Hämatoporphyrie bezeichnen wir nach Günther (36) Krankheiten, bei denen eine Ausscheidung von Hämatoporphyrin in größeren Mengen das Charakteristische ist. Fischer (49) nennt diese Erkrankungen, bei denen es nach den oben angeführten Untersuchungen nicht sicher ist, ob es sich um eine Ausscheidung von Hämatoporphyrin oder Mesoporphyrin handelt, einfacher Porphyrinurien. Nach den ausgezeichneten und sorgfältigen Untersuchungen von Günther, der die in der Literatur zerstreut vorkommenden Darstellungen von Hämatoporphyrie unter einem neuen Gesichtspunkt zusammenfaßte, unterscheidet man 4 Formen von Hämatoporphyrie: die Haematoporphyria acuta, die Haematoporphyria acuta toxica, die Haematoporphyria chronica und die Haematoporphyria congenita. Auf die Einzelheiten dieser Krankheitsbilder verweise ich auf die schon öfter erwähnte Arbeit von H. Günther im Deutschen Archiv für klin. Medizin, 1912, Bd. CV, p. 89. Uns interessieren vor allem die Hämatoporphyrinurien, die zu Schädigungen der Haut geführt haben.

Das Auftreten von Hämatoporphyrin im Harn wurde bei Menschen unter pathologischen Verhältnissen des öfteren beobachtet. So wurde es bei verschiedenen Infektionskrankheiten, bei Pneumonie [Garrod (38), Keyzer (50)], Typhus [Nebelthau (51), Sobernheim (23)], kongenitaler Lues [Koenigstein und Heß (52)], dann bei exsudativer Pleuritis [Neusser (53)] und als paroxymale Hämatoporphyrinurie [Pal (54)] gefunden. Dann bei Vergiftungen mit Sulfonal [Salkovski (55), Sobernheim (23)], Trional [Schulze (56)], Veronal [Dobrschansky (57)],

Blei [Nakarai (58)], bei einem mit Thiosinamin behandelten Sklerodermiefall [Lesser (59)] und bei einer Zinkchloridvergiftung [Jaksch (60)].

Die Krankheiten, bei denen es zu einer vermehrten Ausscheidung des Porphyrins im Harn mit Erscheinungen auf der Haut kommt, gehören teils in die Gruppe der chronischen, teils in die Gruppe der kongenitalen Porphyrinurien.

Es seien hier zunächst die Porphyrinurien besprochen, die zu keinen der Hydroa aestivale ähnlichen Krankheitserscheinungen an den dem Lichte ausgesetzten Hautpartien führten. Ein solcher Fall wurde als Hämatoporphyria chronica von Günther (30) beschrieben.

Heinrich D., 47jähriger Mann, dessen Familienanamnese belanglos ist, ist seit seiner Jugend Alkoholiker. Im Sommer bekam er regelmäßig starke Pigmentationen der unbedeckten Hautstellen. Im Sommer 1909 bemerkte D. zum ersten Mal, daß sein Harn nach längerem Aufenthalt in der Sonne rötlich gefärbt war. Zur Zeit stärkerer Rotfärbung hatte er Durchfälle, Schnupfen und Gesichtsröte. Damals trat auch zum ersten Male ein stärkeres Erythema solare im Gesicht, Nacken, Halsausschnitt und Handrücken auf. Mitunter kam es auch zu Blasenbildung, aber nur, wenn Wasser auf die betreffenden Hautstellen kam. Ohren, Arme und Finger waren nie affiziert. Bei der Untersuchung des Patienten wurde außer einer starken, gelb-braunen Pigmentation des Gesichtes nichts Krankhaftes gefunden. Der Harn wurde damals nicht auf Hämatoporphyrin untersucht. Im Dezember 1909 bildete sich eine sklerodermieartige Verdickung der Gesichtshaut. Einige Monate später wurden an der Unterlippe kleine dunkle Stellen gefunden, weshalb Patient wegen Verdachtes auf Morbus Addison mit Nebennierentabletten behandelt wurde. Ein halbes Jahr später war das „Skleroderma" an Schläfen und beiden Unterarmen vorhanden. An den Händen finden sich von dunklem Pigment umgebene Narben. Zuweilen traten im Gesicht Bläschen mit hämorrhagischem Exsudat auf, welche nach einiger Zeit platzten. Im Urin wurde Hämatoporphyrin gefunden. Bestrahlungsversuche mit ultraviolettem Licht ergaben nur eine geringe Pigmentation im Bestrahlungsbereich. Die Lokalisation des Hautleidens entspricht derjenigen von Hydroa aestivale, dagegen ist der dermatologische Verlauf ein eigenartiger, weil außer Blaseneruptionen sklerodermatische Veränderungen vorhanden sind.

Der Fall Günther zeigt insofern etwas Merkwürdiges, als bei einem Hämatoporphyrinuriker im späten Lebensalter Hauterscheinungen auftreten, die sicherlich im Zusammenhange mit der Bildung und Ausscheidung des

pathologischen Blutfarbstoffes stehen. Dieser Fall illustriert uns deutlich das Gesetz der Lichtgewöhnung als Lichtschutz. Patient, der seit jeher gewohnt war, sich dem Sonnenlicht auszusetzen, wird infolge einer, wahrscheinlich durch Alkohol bedingten Leberschädigung, Hämatoporphyrinuriker; nun reagierte er auf das ihm für gewöhnlich nicht schadende Sonnenlicht anders als mit Pigmentation. Er bekommt Blasen mit hämorrhagischem Exsudat, vielleicht eine abortive Form einer Hydroa. Es ist anzunehmen, daß, wenn Patient bis zum Auftreten der Hämatoporphyrinurie nicht an Licht gewöhnt gewesen wäre oder, wenn die Hämatoporphyrinurie in frühester Kindheit aufgetreten wäre, er auf die durch das Hämatoporphyrin verstärkte Bestrahlung auch mit einer typischen Hydroaeruption reagiert hätte.

Ein zweiter diesbezüglicher Fall, der auf der Abteilung des Herrn Professors Ehrmann in Wien zur Beobachtung gelangte, wurde von Koenigstein und Heß (52) beschrieben.

Ein 5jähriger Knabe zeigte an den Ohrmuscheln sowie an den Ohrläppchen eine blauschwarze, einer Kongelatio nicht unähnliche Verfärbung der Haut. Einige Monate später traten ähnliche Erscheinungen an beiden Wangen und am Zeigefinger der rechten Hand auf.

Beide Eltern des Patienten, sowie der Patient selbst, hatten eine positive Wassermannsche Reaktion. Der Knabe hatte sonst keine Stigmata einer kongenitalen Lues. Die Leber und Milz waren vergrößert. Im Harn wurde Hämatoporphyrin gefunden. Der Patient machte eine Hg-Behandlung durch, worauf die Hämatoporphyrinurie schwand und die nekrotischen Hautpartien sich unter Zurücklassung einer rein granulierenden Fläche abstießen.

Für die Erklärung dieses eigentümlichen Gangränfalles wäre anzunehmen, daß die Lues zu einer Schädigung der Leber führte, die ihren funktionellen Ausdruck in dem Auftreten eines abnormen Stoffwechselproduktes, des Hämatoporphyrins, fand. Das Hämatoporphyrin wirkte als sensibilisierendes Agens auf die dem Lichte exponierten Hautstellen, wodurch es zu dieser Gangrän kam.

So weit mir bekannt, sind keine anderen diesbezüglichen Fälle mehr beschrieben. Charakteristisch für beide ist das Vorkommen einer Hämatoporphyrie, die zu Erscheinungen an den dem Lichte ausgesetzten Hautpartien führte.



Während für den Fall Günther der Kausalzusammenhang zwischen Hämatoporphyrin und „Sklerodermie" nicht ganz sicher ist, steht die Gangrän des Patienten von Koenigstein und Heß in einer sicheren, ursächlichen Verbindung mit der Ausscheidung des Hämatoporphyrins. Bemerkenswert ist noch an letzterem Falle, daß die kongenitale Lues für die Hämatoporphyrie verantwortlich gemacht werden kann. Die Syphilis führte zu einer Funktionsstörung der Leber, die das Hämoglobin nicht bis zum Bilirubin abbaute, sondern Hämatoporphyrin in den Kreislauf brachte. Nach einer antiluetischen Behandlung ging die Hämatoporphyrinurie sowohl wie die Hautgangrän zurück.

5. Die Klinik der Hydroa. Die Hydroa aestivale und die Hydroa vacciniforme.

Wie schon eingangs erwähnt, wurde das Krankheitsbild der Hydroa zum ersten Mal von Bazin (1) im Jahre 1862 ungefähr folgendermaßen beschrieben:

Bei Personen, welche dafür empfindlich sind, zumeist bei Kindern, erscheinen nach einer Promenade in freier Luft oder nach Einwirkung starker Sonnenhitze zuerst rote Flecken auf den unbedeckten Körperteilen (Nase, Wangen, Hand) aber auch anderen Stellen (Mundschleimhaut). Zuweilen beginnt die Erscheinung mit Übelbefinden und Appetitlosigkeit. Nach 24 Stunden schießen auf diesen Flecken runde, durchsichtige Bläschen hervor, die nach weiteren 24 Stunden eine deutlich zentrale Delle aufweisen. (Présentant une ombilication très évidante.) Es bilden sich hierauf zuerst in der Mitte, dann an der Peripherie des Bläschens eine Kruste, die mit Hinterlassung einer Narbe, die einer Pockennarbe gleicht, abfällt. Die Affektion steht unter dem Einfluß der Witterung und neigt sehr zu Rückfällen.

Die Beschreibung, wie sie Bazin gibt, stimmt nur zum Teil mit der der anderen Autoren überein. Hutchinson (2) war der nächste, der diese Affektion 26 Jahre später bei 2 Fällen beobachtete und sie als „Sommerprurigo" und „Sommereruption" bezeichnete. Der erste Fall betraf ein 18jähriges Mädchen, das durch mehrere Jahre jeden Sommer an einer blasigen Eruption, die mit Hinterlassen von Narben abheilte, an Gesicht und Händen erkrankte.

Der zweite Fall betraf ein 7jähriges Mädchen, das nach einer einmaligen Einwirkung der Sonne in den ersten Tagen des Frühsommers an Gesicht, Vorderarmen und Händen an Rötung, Blasen und Borken erkrankte.



Jameson (61) beschrieb im selben Jahre einen Fall, der aber ein Xeroderma pigmentosum sein dürfte. Handford (62) berichtete im selben Jahre über einen 7jährigen Knaben, der seit seinem zweiten Lebensjahre jeden Sommer am Gesicht, an den Ohren und auf der Dorsalfläche der Hände Knötchen bekam, die sich später in Bläschen umwandelten, die unter Krustenbildung und Hinterlassung einer Narbe abheilten.

Berliner (63) und Buri (64) waren die ersten Autoren, die in Deutschland zur Beobachtung gelangte Fälle veröffentlichten. Bei einer 23jährigen Frau trat, „sobald es warm wurde", unter Jucken, Prickeln und Stechen ein Ausschlag im Gesicht auf, der erst aus Knötchen bestand, die sich in Bläschen umwandelten. Die Bläschen trockneten zu Krusten ein und fielen, ohne Narben zu hinterlassen, ab. Der Fall von Buri betraf ein $5^3/_4$jähriges Mädchen, das seit zwei Jahren an einer ähnlichen Affektion des Gesichtes litt, die aber unter Narbenbildung abheilte. Weiters beschrieb Droes van Dort (65) dieselbe Affektion, die bei einer 30jährigen Frau seit deren 12. Lebensjahre im Frühjahr und Sommer auf Nase, Wangen, Ohren und Stirn auftrat und ohne Narbenbildung abheilte. Boeck (66) berichtete im Jahre 1894 über vier von ihm beobachtete Fälle von Hydroa Bazin.

Fall I. Bei einem 9jährigen Knaben traten drei Sommer nacheinander symmetrisch auf beiden Wangen, beiden Ohren, auf den Handrücken und spurenweise auf der Stirn Blasen auf, die zu Krusten eintrockneten und mit Narbenbildung abheilten.

Fall II. $8^1/_2$jähriger Knabe, bei dem seit zwei Jahren auf Nase, Wangen, Ohren und Handrücken im Frühjahr eine Blasenaffektion auftrat, die mit großen, entstellenden Narben abheilte.

Fall III. 12jährige Knabe, bei dem zum viertenmal im Sommer eine Blasenaffektion auf Nase, Wangen und Kinn auftrat. Der Patient sieht aus, als habe er die Pocken überstanden.

Fall IV. 27jähriges Mädchen, das an einer Blasenaffektion am Kinn, aber auch an den dem Sonnenlichte nicht ausgesetzten Partien erkrankte.

Die Fälle Brocq (67), Bowen (68), Crocker (69), Moreira (70) und Jarisch (71) bieten keine besonderen Charakteristika.

Fall Brocq: 30jährige Frau, die Lues hatte, die aber seit ihrer Kindheit an einem Hautausschlag litt, der eine dem Lupus erythematodes entsprechende Lokalisation hatte, und Nase, Wangen und Ohren befiel. Der Ausschlag trat auf, sobald sich Patientin einige Augenblicke der Sonne oder dem scharfen Winde ausgesetzt hatte. Der Ausschlag heilte unter Narbenbildung, die an Pockennarben erinnerte.

Fall Bowen: 10jähriger Knabe, der seit seinem 5. Lebensjahre während der Sommermonate, nachdem er sich der Sonne ausgesetzt hatte, im Gesicht und an den Händen, aber nie an den Füßen einen Ausschlag bekam, obwohl Patient oft barfuß ging. Auch an sonnigen Wintertagen kamen Anfälle vor. Die Blasen zeigten eine Umbilikation und heilten mit tief ausgehöhlten Narben aus.



Bowen war der erste, der die Hydroa histologisch untersuchte. Nach seiner Ansicht ist sie eine zirkumskripte Entzündung in der Epidermis und in den oberen Schichten des Koriums. Die Folge davon ist die Entstehung eines Bläschens im Rete. Schreitet der Prozeß fort, so werden die unteren Schichten der Epidermis nebst dem darunterliegenden Korium bis zu einer bedeutenden Tiefe nekrotisiert. Das Rete wird in ein nekrotisches Netzwerk verwandelt, welches mit körnigem Detritus und einer Anzahl Leukozyten gefüllt ist. An der Grenze des Koriums hört dieses Netzwerk auf. Sowohl nach unten wie nach den Seiten hin hört die Nekrose mit einem Male auf.

Der Fall von Crocker sowie die zwei Patienten von Moreira und der Patient von Jarisch hatten Effloreszenzen, die mit Narbenbildung abheilten.

Es folgen nun zwei Fälle von Graham (72), von denen der eine ein 25jähriges Mädchen, das seit seinem 10. Lebensjahre an dieser Blasenaffektion litt und ohne Narbenbildung abheilte, und dem zweiten, einem 6jährigen Mädchen, das seit seinem 4. Lebensjahre an Hydroa leidet. Die Patientin bekam anfallsweise jeden Frühling und Sommer einen Ausschlag am Gesicht und an den Händen, der aber auch an sonnigen Wintertagen, besonders wenn Schnee lag, auftrat. Die Eruptionselemente waren die gewöhnlichen gedellten Blasen, die mit Hinterlassung einer oberflächlichen Narbe abheilten. Nach dem 13. Jahre nahmen die Anfälle an Frequenz und Intensität ab und hörten im 18. Lebensjahre der Kranken völlig auf.

Es folgen nun in der Literatur zwei Fälle von Fox (73), die Patienten betrafen, die an Effloreszenzen litten, die im Gesicht, an den Ohren und auf der Dorsalfläche der Hände auftraten und mit Hinterlassung von Narben abheilten.

V. Mibelli (74) war der erste, der einen Fall aus Italien beschrieb. Ein 12jähriger Knabe litt an einer Affektion, die seit sechs Jahren im Frühling, sobald die Sonne das Gesicht einige Stunden beschienen hatte, auftrat. Die Affektion verschwand im Sommer wieder. Die Eruption besteht aus linsen- bis hanfkorngroßen Blasen, die in der Mitte eine Delle bekommen. Die Blase trocknet ein; es entsteht eine Borke, nach deren Abfall ein scharf glänzender Fleck restiert. In manchen Fällen bleibt eine Narbe übrig.

Mikroskopisch reichten die Veränderungen bis ins Unterhautzellgewebe. Das Bläschen wurde von der Stachelschichte gebildet, die Decke vom Stratum corneum lucidum und granulosum und einem Teil der Stachelschichte. Das Innere der Blasen durchziehen Septen. Die Septen waren von Fibrin und Leukozyten ausgefüllt. Eine Nekrose fand nicht statt. Die Kutis zeigt eine starke Entzündung. Haarfollikel und Talgdrüsen waren verschwunden. Die Gefäße fehlten oder waren thrombosiert, die elastischen Fasern waren dagegen mit Ausnahme des Papillarkörpers erhalten.

Während die bisherigen Fälle nur eine klinische Beschreibung der



Hydroa brachten, erhob Anderson (3) einen Befund, der (allerdings erst 7 Jahre später durch Ehrmann) für die Ätiologie der Hydroa maßgebend war: Bei zwei Brüdern trat im Sommer ein Blasenausschlag auf, der mit Narbenbildung abheilte. Der Harn beider Brüder enthielt Hämatoporphyrin.

Aus demselben Jahre ist auch noch ein Fall von Cant (75) zu erwähnen: Eine 40jährige Frau litt an Morbus Basedow. Die Patientin hatte längere Zeit hindurch Sulfonal genommen. Es bestanden fleckige Hautpigmentationen und mit roter alkalischer Flüssigkeit gefüllte Blasen. Auch vor dem Sulfonalgebrauch war der Urin rot gefärbt. Es bestand mit großer Wahrscheinlichkeit eine chronische Hämatoporphyrinurie mit Erscheinungen von Hydroa aestivalis.

Die Fälle von White (76), Rasch (77), Ledermann (78), Stowers (79) bieten keine Besonderheiten. Die Fälle von Möller (80) und der 1903 veröffentlichte Fall von Vollmer (81) boten das Bild der Hydroa mit Hämatoporphyrinurie. Im Jahre 1904 stellte der Japaner Ikeda (82) in einer mir leider im Original nicht zur Verfügung stehenden Dissertation die in der Literatur berichteten Fälle zusammen.

Während aber die bisherigen Autoren sich mit der Klinik und Histologie der Hydroa befaßten, war Ehrmann (5) der erste, der der Frage der Ätiologie dieser Krankheit näher trat. In eindeutiger Weise bewies er an seinem Falle, daß für das Zustandekommen dieser Dermatose das ultraviolette Licht eine dominierende Rolle spiele. „Die Hydroa aestivale stellt eine familiäre Idiosynkrasie der Haut gegenüber der Wirkung der aktinischen Lichtstrahlen dar und ist in Analogie zu bringen mit der ebenfalls familiär auftretenden Epidermolysis bullosa hereditaria, welche eine Überempfindlichkeit gegen mechanische Reize darstellt, nur mit dem Unterschiede, daß bei der letzteren eine Herabsetzung der Idiosynkrasie im Alter, also eine Angewöhnung nicht stattfindet, während dies bei der Hydroa aestivale der Fall ist.“ Er schlägt deshalb vor, die Hydroa als Dermatolysis photoactinica congenita zu bezeichnen.

Die Fälle von Malinovski (83) und Adamson (84) aus dem Jahre 1906, sowie die Fälle von Wolters (85) und Kreibich (86) brachten kein neues Tatsachenmaterial zutage. Etwas eigentümlich erschienen mir 7 Fälle, die Jordan (87) 1906 aus Russisch-Polen publizierte, weil sie 1. durch das Auftreten der Affektion im späteren Lebensalter (der jüngste Patient von Jordan war ein 27jähriger Mann, der alteste Fall eine 83jährige Frau), 2. durch das Fehlen von Knötchen zu Beginn des Prozesses und 3. durch das Fehlen von Narben als Schlußeffekt der Erkrankung, sich von den übrigen Autoren unterschieden.

Der Fall Linser (6) und die in der Berliner Dermat. Gesellsch. vorgestellte Patientin von Pinkus (88) hatten eine Hämatoporphyrinurie.

Der von Scholtz (89) beschriebene Fall ist deshalb merkwürdig, weil er im Harn Albumen hatte, das mit dem Verlöschen des Ausschlages verschwand.



Galewsky (90) demonstrierte in der deutschen Naturforscher-Versammlung in Köln 1900 einen 14jährigen Knaben, der seit 7 Jahren an Hydroa mit Narbenbildung litt.

Der Fall von Constantin (91) betraf einen 12jährigen Knaben, der eine Hydroa mit Narbenbildung hatte.

Balzer und Guenot (92) und Plöger (93) beschrieben je einen Fall von Hydroa, der Narben zurückließ, während der Fall von Einis (94) ohne Narbenbildung abheilte, und der Fall von Groß (95), ein 39jähriger Mann, der seit frühester Kindheit an Hydroa litt, hämatoporphyrinhaltigen Harn ausschied.

Der Fall von Schaumann (96) und Justus (97) betraf einen 15jährigen Knaben, resp. ein 18jähriges Mädchen, die an einer Hydroa mit Narbenbildung erkrankten. Günther (98) beschrieb einen Hydroakranken mit Hämatoporphyrinurie.

Radaelli (99) beschrieb 3 Fälle von Hydroa mit Hämatoporphyrinurie. Bei allen 3 Fällen war eine Vergrößerung der Leber nachweisbar. Er brachte die klinischen Erscheinungen mit denen der experimentellen Hydroaforschungen in Zusammenhang.

Dore (100) legte aus dem Blaseninhalt eines 8jährigen Knaben mit Hydroa Kulturen an. Es wuchs der Staphylokokkus aureus.

Der Fall von Pautrier und Payenneville (101) und Kerl (102) boten nichts von der Norm Abweichendes, während die Patienten von Grosz (103), Nobl (104), Capelli (105) Hämatoporphyrinuriker waren.

Ich habe bisher eine chronologische Darstellung der mir zur Verfügung stehenden Literatur gegeben. Fassen wir nun das bisher Berichtete zusammen, so ersehen wir, daß wir zwei Formen von Hydroaerkrankungen beschrieben fanden; eine, die mit Narbenbildung abheilt und eine zweite, die ungleich seltener beschrieben wurde, die, ohne sichtbare Spuren zu hinterlassen, verschwindet. Ich möchte die erste Form als Hydroa vacciniforme, die zweite als Hydroa aestivale bezeichnen.

Beide Formen der Hydroa beginnen im Kindesalter, sind bei beiden Geschlechtern gleich häufig und treten je früher um so heftiger auf. Die Anfälle werden bei jedem Rezidiv milder, nehmen an Intensität und Ausdehnung ab und schließlich gewöhnt sich die Haut an das ihr früher schädliche Sonnenlicht. Im Gegensatz zur Dermatitis solaris ist die Hydroa eine Erkrankung, bei der sich die durch das Licht entstandenen Krankheitsprodukte nicht über die ganze betroffene Fläche erstrecken, sondern bei der sich die Effloreszenzen auf einzelne isolierte Herde in der Mitte



der belichteten Hauptpartie beschränken. Die Primär-effloreszenz ist bei beiden Fällen von Hydroa eine stecknadelkopfgroße, weiße Verfärbung der Epidermis inmitten unveränderter Haut. Jesionek (106) vergleicht diese Flecken mit der punktförmig umschriebenen Wirkung des Lichtes, mit dem Effekt, der durch ein Brennglas konzentrierten thermischen Strahlen der Sonne oder mit jenen kleinen Epidermisschorfen, die man bei der Elektrolyse rund um die Nadel auftreten sieht. Alsbald aber entzündet sich die Umgebung und es entwickelt sich daraus ein derbes Knötchen von dem Aussehen einer Urticaria papulosa, aus dem sich dann ein Bläschen bildet, das sich zentral dellt. Wir haben also als erste Effloreszenz der Hydroa eine Papel, aus der sich dann ein Bläschen mit einer zentralen Delle bildet. Das Bläschen nimmt an Umfang zu, der Unterschied zwischen Zentrum und Peripherie wird immer deutlicher, zumal die zentrale Blasenpartie wegen der Nekrose in der Tiefe eine dunkle, fast schwarze Farbe annimmt. Nun kann das Bläschen eintrocknen und abheilen (Hydroa aestivale) oder es entsteht ein Schorf, der sich allmählich abstößt und eine Narbe hinterläßt (Hydroa vacciniforme). Die Produktion der Bläschen erfolgt anfallsweise und schubweise.

Die Affektion ist an den dem Sonnenlicht ausgesetzten Körperpartien lokalisiert, jedoch werden auch die von Kleidern bedeckten Körperstellen (wegen der Durchlässigkeit gewisser Kleider und Stoffe für Licht) und die Schleimhäute (Konjunktiva) [Bazin (1), Kreibich (86)] ergriffen.

Das Leiden tritt hauptsächlich im Frühjahr oder Frühsommer auf, sobald sich der Patient längere Zeit im Sonnenschein aufgehalten hat. Doch können Eruptionen auch an sonnigen Wintertagen stattfinden, wenn das Licht von einer Schneefläche reflektiert wird. Wenn sich die Kranken gegen Licht schützen, geht der Ausschlag spontan zurück. Als prodromale Vorläufer dieser Erkrankung werden ein Gefühl der Spannung, Wärme in der Haut, Stechen, Brennen und Jucken an den Stellen des kommenden Ausschlages angegeben. Mit den lokalen Symptomen stellen

sich auch Störungen des Allgemeinbefindens ein, wie Müdigkeit, Mattigkeit, Übligkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen; Erscheinungen, die nach Möller mit dem Auftreten der Hauterscheinungen verschwinden. Beim ersten Anfall ist die Zahl der Effloreszenzen eine geringe, der Anfall dauert nur einige Wochen. Je öfter er sich aber wiederholt, um so zahlreichere Ffloreszenzen treten auf, bis die Eruption ihren Höhepunkt erreicht hat. Das Leiden kann zu argen Verstümmlungen führen. [Fall Günther (36), Linser (4).] Es kann aber auch, wie gesagt, ohne irgend eine Spur zu hinterlassen, abheilen. Es scheint familiäre Disposition für diese Krankheit zu bestehen. Ein für das Leiden pathognomonischer Befund, auf den aber, wie es scheint, wenig geachtet wurde, ist die Hämatoporphyrinurie. Wieso sie eigentlich in nur relativ wenigen Fällen nachgewiesen wurde, werde ich bei der Beschreibung meines Falles von Hydroa erwähnen. Seitdem Anderson (3) im Jahre 1898 das erstemal Hämatoporphyrin bei einem Hydroakranken nachweisen konnte, wurden 15 Fälle dieser Dermatose mit diesem Harnbefund veröffentlicht.

Ich möchte nun kurz den von mir beobachteten Fall von Hydroa vacciniforme beschreiben: Leopold K., geboren 22./III. 1899, kam das erstemal am 30./III. 1912 auf die Abteilung meines Chefs, des Herrn Professors Ehrmann. Die Familienanamnese des Patienten ist belanglos. Die Krankheit besteht schon seit 6 Jahren.

Patient gibt an, daß jeden Sommer an Wangen, Nase und Ohren Bläschen auftreten, die von selbst aufgehen und sich mit Krusten bedecken, nach einiger Zeit fallen die Krusten ab und es bleiben Narben zurück. Im Winter ist der Kranke beschwerdefrei.

Status praesens: Etwas unterernährter, blasser Knabe, innere Brustorgane ohne Besonderheiten, Leber und Milz nicht vergrößert. An beiden Wangen befinden sich zahlreiche alte, weiße, konfluierende Narben von verschiedener Größe. Ähnliche Narben befinden sich auch an der Nasenspitze. An beiden Ohrmuscheln und an den Handrücken, sowie an beiden Nasenflügeln finden sich hämorrhagische Krusten, nach deren Entfernung man tiefe, rund begrenzte Substanzverluste sieht. Die Haut des übrigen Körpers ist normal. Der Harn des Patienten ist frei von Eiweiß, Zucker und Hämatoporphyrin. Wassermannsche Reaktion negativ. Unter indifferenter Salbenbehandlung heilen die Effloreszenzen an Ohrmuscheln, Nasenflügeln und Handrücken mit Hinterlassung von kleinen Narben ab. Der Patient verläßt hierauf das Spital, um 6 Tage später wieder die Abteilung aufzusuchen.

Er gibt an, daß nach einem mehrstündigem Aufenthalt an der Sonne Bläschen auf der Hand und an den Ohren aufgetreten seien.

Status praesens: An den Rändern der Ohren rotbraune, zusammenhängende Borkenmassen, ebensolche am linken Nasenflügel. An dem rechten Handrücken eine große, zum Teil schon mit Krusten sich bedeckende Blase, am linken Handrücken 2 kleine Bläschen. Unter indifferenter Salbenbehandlung heilen die Effloreszenzen ab und Patient verläßt das Spital. Auch diesmal war kein Hämatoporphyrin im Harn nachweisbar.

Die 3. Spitalsaufnahme erfolgte eine Woche später. Diesmal waren die Effloreszenzen an beiden Wangen und auf der Stirn aufgetreten. Der Harn enthielt jetzt Hämatoporphyrin. Die Effloreszenzen heilten bald ab, worauf Patient entlassen wurde.

Die nächste Spitalsaufnahme erfolgte am 11. Oktober 1915. Patient gab an, er habe in der Zwischenzeit regelmäßig seine Anfälle gehabt (Klinik Finger) und wurde damals auch von Freund (103) als Hydroakranker ohne Hämatoporphyrin vorgestellt.

Der Patient bot bei seiner Aufnahme folgendes Bild: Auf dem Nasenrücken, in der rechten Jochbeingegend, am Kinn befinden sich hanfkorn- bis linsengroße Knötchen von rötlichweißer Farbe, die teilweise mit einer bräunlichroten Kruste bedeckt sind, die an der Unterlage ziemlich fest haftet. Nach ihrer Entfernung bleibt eine seichte, nässende Depression zurück. Auf der Nasenspitze befindet sich eine Reihe mit einer gelblichen Flüssigkeit gefüllter Bläschen, die etwas über Hanfkorngröße sind, von denen eines in der Mitte eine bläulichbraune, etwas mattere Stelle zeigt, andere bereits einen deutlichen Ansatz einer rötlichbraunen Kruste haben. Am rechten Ohrläppchen befinden sich mit rotbraunen Krusten vertrocknende Bläschen. Daselbst sind auch noch Blasen mit bläulichvioletter Färbung zu sehen. Auf dem Helix braunrote Krusten auf geröteter Haut. In dem mittleren Anteil der Stirne und auf beiden Wangen hanfkorn- bis linsengroße Narben von annähernd rundlicher Gestalt, die aber konfluieren und durch schmale Hautleistchen von einander getrennt sind. Auf dem linken Handrücken sieht man eine etwa kronenstückgroße, unregelmäßig begrenzte Effloreszenz, die offenbar durch Konfluierung der folgendermaßen beschaffenen Effloreszenzen entstanden ist. Die Einzeleffloreszenz zeigt in der Mitte ein Bläschen, das mit einem weißlichroten Hof umgeben ist. Dieser wiederum ist umrahmt von einer weißlichrotvioletten Zone. Die ganze Gruppe ist umschlossen von einem girlandenförmigen, zackigen Blasensaum, um den ein intensiver, gelblichroter, aber den chronischen Charakter zeigender Entzündungshof zu sehen ist. $^1/_2$ *cm* nach außen ist eine fast linsengroße Effloreszenz mit bläulichviolettem Zentrum und geringem Entzündungshof zu sehen. Der rechte Handrücken bietet ein ähnliches Bild.

Herz und Lunge normal.

Die Funktionsprüfung der Leber ergibt normale Verhältnisse.



Im Harn ist kein Eiweiß und kein Zucker, wohl aber Hämatoporphyrin nachweisbar.

Es wurden nun mit dem Patienten verschiedene Bestrahlungsversuche gemacht.

1. Es wurde an einer kleinen Stelle des rechten Oberarms eine Bestrahlung mit Röntgenlicht vorgenommen (2 H). Die belichtete Partie wurde durch über 5 Wochen beobachtet, ohne daß in der Zwischenzeit Entzündungserscheinungen oder gar Blasenbildung aufgetreten wären. Nach ungefähr 14 Tagen war eine ganz schwache Pigmentierung der belichteten Hautstelle zu sehen, die allmählich abklang. 5 Wochen nach der Bestrahlung war die Haut normal.

2. Es wurde mittelst der Kromayerschen Quarzlampe mit der 1. Stärke drei Minuten lang bestrahlt. Nach ungefähr 24 Stunden eine starke, kreisrunde, der Lampe entsprechende, scharf begrenzte Rötung der Haut. Es bildeten sich hierauf mehrere hanfkorngroße, mit klarem Serum gefüllte Bläschen, die nach kurzer Dauer eintrockneten und deren Kruste, ohne Narben zu hinterlassen, abfiel. Die Entzündungserscheinungen der belichteten Partie klangen am 4. Tag ab. Es entwickelte sich an dieser Stelle eine Pigmentation, die einen viel dünkleren Farbenton hatte als die durch das Röntgenlicht hervorgerufene. Die Pigmentierung war noch 8 Wochen nach der Bestrahlung als bräunlicher Fleck zu sehen.

Viel interessanter als die von den verschiedenen Autoren im Sinne Ehrmanns (5) angestellten Lichtversuche war das Verhalten des Harns unseres Kranken. Eine Woche nach der Aufnahme des Patienten konnte ich in seinem Urin kein Hämatoporphyrin mehr nachweisen, während er am Tage der Aufnahme diesen Farbstoff ausgeschieden hatte. Dieser Befund stimmt mit den eingangs mitgeteilten Ergebnissen der Harnuntersuchungen überein. Sowohl bei der ersten Aufnahme auf die Abteilung meines Chefs des Herrn Professors Ehrmann als auch während des Spitalaufenthaltes an der Klinik Prof. Finger konnte Hämatoporphyrin im Harn nicht nachgewiesen werden. Wir wissen

zwar, daß die Hämatoporphyrinausscheidung eine intermittierende ist: immerhin war es auffallend, daß gerade im Eruptionsstadium der Hydroa dieser Blutfarbstoff weder im Serum, noch im Blaseninhalte, noch im Urin gefunden werden konnte. Es lag nun der Gedanke nahe, daß der Patient mitunter Hämatoporphyrin, mitunter aber dessen Vorstufe, das Porphyrinogen, ausschied; eine Erscheinung, die schon von Fischer (49) beobachtet wurde.

Der Harn unseres Patienten wurde nun in zwei Portionen geteilt. Die eine nach der Methode von Schumm (48) mit Kaliumpermanganat behandelt und beide Portionen spektroskopisch angeschaut. Die oxydierte Harnmenge gab das Spektrum des Hämatoporphyrins, während die unbehandelte Harmenge kein Hämatoporphyrin enthielt. Also schied unser Patient das Porphyrinogen aus und so ist es erklärlich, daß während des Anfalles manchmal kein Hämatoporphyrin im Harn nachgewiesen werden konnte.

Am andern Tage schied aber der Patient wieder Hämatoporphyrin aus. Dieses wechselnde Verhalten zwischen Hämatoporphyrin und Porphyrinogenurie mag vielleicht eine Erklärung darüber abgeben, daß viele Autoren bei Hydroakranken diesen Blutfarbstoff im Harn nicht fanden. Es genügt also demnach nicht den Harn auf Hämatoporphyrin allein zu untersuchen, sondern es muß auch auf seine Leukoverbindung hin untersucht werden.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes: Durch die Wirkung der chemischen Strahlen der Sonne entsteht auf der Haut bei hiezu disponierten Individuen ein Knötchen, aus dem sich ein zentral gedelltes Bläschen entwickelt, das zu einer Kruste eintrocknet, die entweder mit Hinterlassen einer Narbe oder ohne daß sichtbare Spuren hinterbleiben, abheilt. Die Erkrankung ist bei beiden Geschlechtern in demselben Maße vorhanden und nimmt mit zunehmendem Alter an Intensität ab, bis sich die Haut an die chemischen Strahlen gewöhnt hat. Es scheint eine familiäre Disposition für diese Krankheit zu bestehen. Pathognomonisch für diese Affektion ist die Hämatoporphyrinurie. Jedoch kann es

vorkommen, daß nicht das Hämatoporphyrin als solches, sondern dessen Leukoverbindung, das Porphyrinogen, ausgeschieden wird. Die Elimination des Farbstoffes kann aber auch mittelst des Darmes geschehen (Kotporphyrin). In der Literatur wurden beschrieben: 1. Fälle, die ohne Narbenbildung abheilten (Hydroa aestivale), 2. Fälle, die mit Narbenbildung abheilten (Hydroa vacciniforme), 3. Fälle mit Hämatoporphyrinurie.

Tabelle III.

Hydroa aestivale	Hydroa vacciniforme	Hydroa mit Hämatoporphyrinurie
Jameson	Bazin	Anderson
Boeck IV	Hutchinson	Linser
White I	Boeck I	Rasch
White II	Boeck II	Grosz
Eini	Boeck III	Nobl
Wolters	Ehrmann	Capelli
Radaelli III	Handford	Radaelli I—III
Stowers	Berliner	Günther
Jordan I—VII	Graham I	Vollmer
Dort	Colcott-Fox	Möller
Adamson IV	Anderson	Pinkus
Adamson V	Malinowski	Ehrmann
Buri II	Linser	Cant
Dore	Scholtz	Perutz
Graham II	Pautrier und Payenville	
	Brocq	
	Bowen	
	Crocker	
	Moreira	
	Jarisch	
	Galewsky	
	Wolters	
	Radaelli I	
	Radaelli II	
	Mibelli	
	Rasch I	
	Rasch II	
	Ledermann	
	Ikeda	
	Constantin	
	Balzer und Guenot	
	Günther	
	Vollmer	
	Adamson I—III	
	Kreibich	
	Pinkus	
	Plöger	
	Justus	
	Kerl	
	Freund	
	Schaumann	

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die weitaus häufigere Form dieser Erkrankung jene Art der Hydroa ist, die mit Narbenbildung abheilt und daß bei dieser Form das Porphyrin im Harn nachweisbar ist. Doch soll, wie unser Fall beweist, bei der Prüfung des Harns nicht nur auf das Hämatoporphyrin gesucht, sondern es muß auch auf dessen Leukoverbindung, auf das Porphyrinogen, untersucht werden. Wir sehen also an der Hydroa eine Lichterkrankung, für welche nekrotische Vorgänge im Gewebe das Charakteristische sind. Daß das Licht, und zwar nicht die Wärmestrahlen, sondern die ultravioletten Strahlen, die auslösende Ursache abgibt, ist nach den angeführten experimentellen Untersuchungen über jeden Zweifel erhaben.

Der Entstehungsmechanismus dieser Krankheit gestaltet sich nun folgendermaßen: Bei dazu disponierten Individuen, bei denen die Disposition für diese Erkrankung eine, klinisch allerdings nicht nachweisbare Funktionsstörung der Leber abgibt, kreist im Blut eine sensibilisierende Substanz, das Hämatoporphyrin. Das Hämatoporphyrin, ein intermediäres Stoffwechselprodukt im Abbau des Hämoglobins zum Gallenfarbstoff, ist ein fluoreszierender Körper, der das ultraviolette Licht derart zu verstärken imstande ist, daß es zu Schädigungen der dem Lichte ausgesetzten Körperstellen führt. Diese Schädigungen sind aber nicht wie beispielsweise bei der Dermatitis solaris diffus auf der ganzen von der Sonne beschienenen Hautstelle vorhanden, befinden sich, ähnlich wie bei den Epheliden, als kranke Inseln inmitten gesunder Haut. Klinisch lassen sich zwei Typen von Hydroa unterscheiden. Eine Variation, die viel seltener in der Literatur beschrieben wurde, die ohne Hinterlassung von Narben abheilt, die ich als Hydroa aestivale bezeichnen möchte und eine zweite Abart, für die ich den Namen Hydroa vacciniforme reservieren möchte, bei der es zu einer zentral gedellten Blase kommt, die mit einer oft stark entstellenden, blatternähnlichen Narbe abheilt. Die Bläschen gelangen anfallsweise und schubweise zur Produktion. Die Affektion beginnt in frühester Kindheit; die Anfälle nehmen mit der Zeit an Intensität und Zahl ab, bis sie schließlich ganz verschwinden.

Die Primäreffloreszenz beider Hydroavarietäten ist eine stecknadelkopfgroße, weißliche Verfärbung der Epidermis, aus der sich eine Papel entwickelt, aus der dann ein gedelltes Bläschen entsteht. Ich möchte nochmals betonen, daß der für die Krankheitsätiologie wichtige Körper, das Hämatoporphyrin, entweder als solcher oder als dessen Leukoverbindung, das Porphyrinogen, ausgeschieden wird.

IV. Therapie.

Für die Therapie der Hydroa können diejenigen Forschungsergebnisse angewendet werden, die beim Studium der Lichtschäden und des Lichtschutzes gemacht wurden.

Wir haben im normalen Pigment der Basalzellenschichte einen physiologischen Lichtschutz. Unna (108) war der erste, der darauf bei seinen Untersuchungen über die Pathologie und Prognose der Melanosis lenticularis progressiva hinwies. „Wir müssen uns vorstellen," sagt er, „daß das Licht chemische Veränderungen, resp. Trennungen in der Haut auslöst, und daß dadurch sogar die Hindernisse für den weiteren Fortgang des Prozesses, die Pigmentation, geschaffen werde. Worin dieses Hindernis besteht, ist auch leicht zu begreifen, nämlich in dem erzeugten Pigment selbst. Je tiefer die Pigmentierung wird, desto mehr Licht, welches sonst noch wirksam werden würde, muß durch das schon gebildete Pigment absorbiert und für die Haut wirkungslos werden. Wenn wir nun bedenken, daß dieses Pigment eine gelbbraune Farbe besitzt, also blaue und violette Farben vorzugsweise absorbieren wird, so werden wir dahin geführt anzunehmen, daß gerade die blauen und violetten Strahlen, d. h. die sogenannten chemischen Strahlen auch die pigmentophoren Strahlen sind."

Neuere Untersuchungen, so speziell von Meirowski (109) haben diese Befunde bestätigt. Wir sehen, daß das Pigment, das um den Zellkern gelagert ist, den Träger der Vitalität der Zelle, also den Zellkern selbst, vor Licht schützt. Schon Ehrmann (110) hat auf die Pigmenthaube und auf die seitlichen Pigmentstreifen der pigmentierten Basalzellen hingewiesen. Bering (111) sagt, daß das Pigment insofern regulatorischen Zwecken entspricht, als das



in der Basalzelle der Malpighischen Schichte abgelagerte Pigment die chemisch wirksamen Strahlen in hohem Maße absorbiert und die Gewebe des Körpers vor dem übermäßigen Lichtchemismus bewahrt. Ich brauche auf die Lichtpathologie hier nicht näher einzugehen, da Jesionek (112) vor kurzem eine diesbezügliche eingehende Untersuchung veröffentlicht hat.

Ein anderes wichtiges Moment für die Pathologie der durch Lichtschäden hervorgerufenen Dermatosen ist die Lichtgewöhnung. Ich verweise auf die diesbezüglichen ausführlichen Untersuchungen von Finsen (113), Godneff (114) und Möller (115). Das Studium der Lichtgewöhnung gibt uns die Antwort auf die Frage, warum Lichtdermatosen speziell im Frühjahr auftreten. Abgesehen davon, daß die Frühjahrssonne an ultravioletten Strahlen reicher denn je ist, reagiert die während des Winters an Licht entwöhnte Haut anders, d. h. viel lichtempfindlicher als sonst, so daß Finsen (116) empfahl, durch vorsichtige Trainierung die Haut daran zu gewöhnen, das „Irritament", d. h. die kurzwelligen Strahlen zu vertragen. Daß dies nicht immer leicht durchführbar ist, beweisen die Fälle von Veiel (117), Unna (118) und Wolters (119).

Weiters wurde therapeutisch von Veiel (117) als Schutzmittel vor Sonnenlicht das Tragen eines roten Schleiers empfohlen. Bowles (120) erzählt von einem englischen Offizier in Indien, der seine durch die Sonne bewirkten, ihm äußerst peinlichen Gesundheitsstörungen mittelst orangefarbener Stoffe bekämpfte.

Unna (121) empfahl 1885 Kurkumatinktur. Hammer (122) fand, daß Chininsulfat, Glyzerin oder Unguentum Glycerini zugesetzt, einnehmenden Einfluß auf das Entstehen eines Sonnenerythems ausüben. Von Leistikow (123) wurden Chinapräparate und Gelanthum als Vehikel empfohlen. Bloch (124) gibt Schminken als Hautdecke an, die entweder alles Licht oder wenigstens die kurzwelligen Strahlen abhalten. Als solche kommen Ung. Caseini mit Bolus oder Ichthyol in Betracht.

In neuester Zeit wurde von Unna (125) ein Mono-

methyl- und ein Dimethylamino-Derivat des Äskulins empfohlen, das im Handel unter dem Namen Zeozon und Ultrazeozon vorkommt. Freund (126), der diese Salbe auf der Klinik Finger in Wien lichtanalytisch untersuchte, fand, daß auch eine 2%ige Äskulin-Glyzerinlösung lichtschützend wirke.

Auf Grund theoretischer Überlegungen und tierexperimenteller Untersuchungen regte Perutz (127) an, bei Lichtdermatosen das fluoreszierende, saure schwefelsaure Chinin, intern genommen, als Lichtschutzmittel zu versuchen.

Zusammenfassung.

Die Hydroa ist eine Krankheit, die in die Gruppe jener Lichtdermatosen einzureihen ist, für die ich den Namen Phototoxidermien vorschlagen möchte; eine Krankheit, bei der der Zusammenhang zwischen äußeren Schädigungen und inneren Ursachen deutlich ersichtlich ist. Von Bazin 1862 beschrieben, wurde sie von Hutchinson 1888 wieder in die Literatur eingeführt.

Schon die ersten Beschreiber faßten sie als Lichtdermatose auf, ohne aber einen Grund zu wissen, warum das sonst unschädliche Licht gerade bei diesen Patienten krankheitserregend wirkte. Wichtig für die Pathogenese der Hydroa waren die Befunde von Anderson und Linser, die bei ihren Kranken Hämatoporphyrinurie beobachteten. Ehrmann war der erste, der auf die Wichtigkeit dieser Angaben für das ätiologische Studium der Hydroa hinwies. Das Hämatoporphyrin, das von Hausmann als photodynamischer Sensibilisator im Sinne von Tappeiner charakterisiert wurde, verstärkt die ultravioletten Strahlen der Sonne derart, daß sie krankheitserregend wirken. Durch das Tierexperiment wurde diese Anschauung von Perutz, Hausmann und Götzl erhärtet. Meyer-Betz konnte an sich selbst nachweisen, daß Hämatoporphyrin intravenös injiziert Lichtschäden am Menschen zu setzen imstande ist.

Über das Hämatoporphyrin und seine Entstehung im Organismus läßt sich folgendes sagen: Das Hämatoporphyrin



ist ein in Lösung fluoreszierender Farbstoff, ist ein Derivat des Hämoglobins und eine Zwischensubstanz beim Abbau des Blutfarbstoffes zum Gallenfarbstoff. Durch die Untersuchungen von Fischer und seiner Mitarbeiter wurde dies einwandfrei chemisch bewiesen. Die Muttersubstanz des Hämatoporphyrins ist das Porphyrinogen, das sich zum Hämatoporphyrin wie die Leukoverbindung zum entsprechenden Farbstoff verhält. Außer dem Hämatoporphyrin gibt es noch einen zweiten Blutfarbstoff, der chemisch und spektroskopisch dem Hämatoporphyrin fast identisch ist, das Mesoporphyrin. Da eine Differenzierung beider Substanzen sehr schwer ist, schlägt Fischer vor, von Porphyrinen, resp. von einer Porphyrinurie zu sprechen. Sowohl das Hämatoporphyrin und Mesoporphyrin als auch das Porphyrinogen wird durch die Niere ausgeschieden. Es kann aber auch eine Ausscheidung durch den Darm erfolgen (Kotporphyrin).

Nach den mitgeteilten Untersuchungen ist der Entstehungsort des Hämatoporphyrins die Leber. Eine mitunter weder makroskopisch noch mikroskopisch nachweisbare Insuffizienz des Organs bewirkt eine Porphyrinurie. Licht übt beim Zustandekommen einer Porphyrinurie keinen Einfluß aus. Es konnte weder durch ultraviolettes Licht noch durch Röntgenstrahlen aus Blut Hämatoporphyrin erzeugt werden, wohl aber verarbeitet eine z. B. durch Sulfonal geschädigte Leber den Blutfarbstoff nicht bis zum Gallenfarbstoff, sondern eine solche Leber macht beim Abbau des Blutfarbstoffes beim Zwischenkörper Hämatoporphyrin halt, ohne diese Substanz weiter zum Gallenfarbstoff abzubauen.

Für die Klinik der Hydroa sind diese Befunde insofern von Wichtigkeit, als eine vielleicht angeborene Leberschädigung das Primäre dieser Lichtdermatose ist. Durch die gestörte Leberfunktion kommt Hämatoporphyrin in den Kreislauf, das dann das Sonnenlicht zu sensibilisieren im stande ist.

Bei der Durchsicht der Literatur sind zwei Varietäten dieser Erkrankung beschrieben. 1. Eine Form, die spontan



abheilt, Hydroa aestivale, und 2. ein viel häufiger erwähnter Typus, der mit pockenähnlichen Narben zum Abschluß kommt, Hydroa vacciniforme. Die Primäreffloreszenz beider Formen ist ein stecknadelkopfgroßes Knötchen, aus dem sich ein zentral gedelltes Bläschen entwickelt. Die Erkrankung ist keine diffuse, sondern die Effloreszenzen sind wie bei den Epheliden inselartig in die gesunde Haut eingestreut, entsprechend einer Lichtüberempfindlichkeit oder eines mangelnden Lichtschutzes der einzelnen Zelle selbst. Die Erscheinungen sind an den dem Lichte ausgesetzten Körperpartien lokalisiert. Das Auftreten der Krankheit ist zumeist im Frühjahr.

Die Prognose ist quoad vitam günstig. Mit der Zeit nimmt die Überempfindlichkeit der Haut gegen ultraviolettes Licht langsam ab. Die Anfälle werden an Intensität und Zahl geringer, bis sie schließlich aufhören. Doch bleiben mitunter arg entstellende Narben zurück.

Wie der früher beschriebene Fall zeigt, wird bei Hydroa mitunter statt des Hämatoporphyrins, dessen Vorstufe, das Porphyrinogen, ausgeschieden, so daß die Fälle von Hydroa ohne Hämatoporphyrin Fälle sein dürften, die nur das Porphyrinogen ausscheiden.

Therapeutisch können außer gefärbten Schleiern, Salben oder Schminken mit Substanzen gegeben werden, die das ultraviolette Licht absorbieren: Curcuma, Ichthyol, Äskulin, Zeozon oder es kann eine innerliche Darreichung von Chininum bisulfuricum versucht werden.

Literatur.

1. Bazin. Leçons theoriques et pratiques sur les Affectiones génériques de la peau. Paris 1862. — 2. Hutchinson. A case of Summer eruption etc. Clin. soc. transact. 1888 und Smalleratlas of clinical illustrations. London 1895 — 3. M. Call-Anderson. British Journal of Derm. 1898 — 4. Linser. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1906. Bd. LXXIX. — 5. Ehrmann. Arch. f. Dermatologie u. Syph. 1905. Bd. LXXVII. — 6. Ehrmann. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1909. Bd. XCVII. — 7. Tappeiner. Münch. med. Woch. 1900. Nr. 1. — 8. Raab. Zeitschr. f. Biol. 1900. Nr. 35 und 1902. Nr. 44 — 9. Tappeiner. In Ascher u. Spiro. Ergebnisse der Physiol. 1909. Bd. VIII. p. 689. — 10. Marcacci. XII. Congr. Assoc. med Ital. 1887. Zit. nach Meyer und Gottlieb. Exper. Pharmak. 1910. — 11. Meyer-Betz. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. CXII 1913. — 12. Sachs und Sacharoff. Münch. medizin. Woch.



1905. Nr. 7. — 13. H. Pfeiffer. Wiener klin. Woch. 1905. Nr. 9. — 14. Hausmann und Kolmer. Biochemische Zeitschr. 1908. Bd. XV. — 15. Hausmann und Pribram. Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. XVII. — 16. Hausmann. Jahrbücher f. wissenschaftl. Botanik. 1909. Bd. XLVI. H. 4. — 17. Horbaczewski. Österr. Sanitätswesen. 1910. — 18. Raubitschek. Zentralbl. für Bakt. 1911. Bd. LVII. — 19. Raubitschek. Wiener klin. Woch. 1910. — 20. Lode. Wiener klin. Woch. 1910. — 21. Hausmann. Wiener klin. Wochensch. 1910. Nr. 36. — 22. Perutz. Wiener klin. Woch. 1910. Nr. 4. 23. Sobernheim. Deutsche mediz. Woch. 1892. p. 566. — 24. A. Neubauer. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900. Bd. XLIII. — 25. Hammarsten. Lehrbuch der physiol. Chemie. Wiesbaden 1907. — 26. Neubauer, l. c. — 27. Ehrmann und Fick. Kompend. d. spez. Histopathologie der Haut. Wien 1906. — 28. Götzl. Wien. klin. Woch. 1911. Nr. 50. — 29. Hausmann. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. XXX. — 30. Nencki und Sieber. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1888. Bd. XXIV. — 31. Fischer und Meyer-Betz. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 1912. Bd. LXXXII. — 32. Mulder. Journ. f. prakt. Chemie. 1844. Bd. XXXII. — 33. Hoppe-Seyler. Mediz. chem. Untersuchungen. 1871. H. 4. — 34. Zaleski. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XXXIV. p. 54. — 35. Nencki und Sieber. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1888. Bd. XXIV. — 36. Günther. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. CV. — 37. Linser. Verhandl. d. deutsch. derm. Kongr. Bern 1906. — 38. Garrod. Zit. nach Günther (36). — 39. Kast und Weiß. Berl. klin. Woch. 1896. p. 621. — 40. Sunner, Journ. d. phys. et de pathol. gén. 1903. Bd. V. — 41. Nencki und Zaleski. Berichte d. deutsch. chem. Ges. 1901. Bd. XXXIV. — 42. Nencki und Zaleski. Zeitschrift für physiol. Chemie. 1902. Bd. XXXVII. — 43. Nencki und Zaleski. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1904. Bd. XLIII. — 44. Schumm. Zeitschrift f. phys. Chemie. 1914. Bd. XC. — 45. Fischer, Bartholomäus und Röse. Berichte der deutsch. chem. Ges. 1913. Bd. XLVI. — 46. Fischer, Bartholomäus und Röse. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1913. Bd. LXXXIV. — 47. Fischer u. Röse. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1913. Bd. LXXXVIII. — 48 Schumm. Sitzungsber. der biol. Abt. des ärztl. Vereines in Hamburg. 27./X. 1913. Ref. Münch. med. Woch. 1913. Nr. 49. p. 2757. — 49. Fischer. Münch. med. Woch. 1916. Nr. 11. — 50. Keyzer. Zit. nach Günther (36). — 51. Nebelthau. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1899. Bd. XXVII. — 52. Koenigstein und Heß. Derm. Zeitschr. 1910. Bd. XVII. — 53. Neusser. Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wissensch. 1881. Bd. LXXXIV. — 54. Pal. Zentralbl. f. innere Med. 1903. Bd. XXIV. — 55. Salkowski. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1891. Bd. XV. — 56. Schultze. Deutsche mediz. Woch. 1894. — 57. Dobrschansky. Wiener med. Presse. 1906. — 58. Nakarai. Deutsch. Arch. f. kl. Med. 1897. Bd. LVIII. — 59. Lesser. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1906. Bd. XLIII. — 60. Jaksch. Vergiftungen. In Notnagels Handb. 1897. — 61. Jameson. Lancet 1888. — 62. Handford. Zitiert nach Malinowski (83). — 63. Berliner. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1890. Bd. XI. — 64. Buri. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1891. Bd. XIII. — 65. Broes van Dort. Monatshefte f. prakt. Dermat. 1892. Bd. XIV. — 66. Boeck. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1894. Bd. XXVI. — 67. Brocq. Ann. de Derm. et de Syph. 1894. p. 1133. — 68. Bowen. Journ. of cut. dis. 1894. — 69. Crocker. Brit. Journ. of Derm. 1894. — 70. Moreira. Brit. Journ. of Derm. 1895. — 71. Jarisch. Verhandl. d. deutsch. derm. Ges. 1896. p. 353. — 72. Graham. Journ. of cut. dis. 1896. 73. Fox. Brit. Journ. of Derm. 1897. — 74. Mibelli. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1897. Bd. XXIV. — 75. Cant. Zit. nach Günther (36). — 76. White. Annal. de Dermatol. 1899. — 77. Rasch. Hospitalstidende 1898. Nr. 30. Ref. Derm. Zentralbl. 1899. — 78. Ledermann. Berliner dermat. Ges.

7./III. 1899. Ref. Derm. Zentralbl. 1899. — 79. Stowers. Ref. Dermat. Zentralbl. 1900. — 80. Möller. Bibl. med. Bd. VIII. — 81. Vollmer. Archiv f. Derm. u. Syph. 1903. Bd. LXV. — 82. Ikeda. Inaug.-Dissert. Rostok 1904. Ref. Derm. Zentralbl. 1905. — 83. Malinowski. Archiv f. Derm. u. Syph. 1906. Bd. LXXVIII. — 84. Adamson. British Journ. of Dermat. 1906. — 85. Wolters. Derm. Zeitschr. 1907. — 86. Kreibich. Wiener klin. Woch. 1907. Nr. 42. — 87. Jordan. Monatshefte f. prakt. Dermat. 1906. Bd. XLII. — 88. Pinkus. Berl. derm. Ges. 12./VI. 1906. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1906. Bd. XLIII. — 89. Scholtz. Arch. f. Derm. u. Syph. 1907. Bd. LXXXV. — 90. Galewsky. 86. Versammlung deutscher Naturf. u. Ärzte. Köln 1908. — 91. Constantin. Journ. malad. cut. et Syph. 1908. — 92. Balzer und Guénot. Bull. d. la soc. franç. de Dermat. et Syph. 1909. — 93. Plöger. Ärztl. Verein München. 28./V. 1910. Ref. Münch. med. Woch. 1910. Nr. 27. — 94. Einis. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1910. Bd. LI. — 95. Grosz. Wiener derm. Ges. Nov. 1910. Ref. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1910. Bd. CV. — 96. Schaumann. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1912. Bd. CXII. — 97. Justus. Orvosi hetilap. 1912. Ref. Wiener klin. Woch. 1912. Nr. 47. — 98. Günther. Deutsche med. Woch. 1911. Nr. 38. — 99. Radaeli. Giorn. ital. d. malatt. ven. e della pelle. 1911. — 100. Dore. Ref. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1912. Bd. CXII. — 101. Pautrier und Payenneville. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1914. Bd. CXVII. — 102. Kerl. Wiener derm. Ges. 22./X. 1910. Ref. Wiener klin. Wochenschr. 1914. — 103. Grosz. Verh. d. XI. derm. Kongr. Wien 1913. — 104. Nobl, ibid. — 105. Capelli. Giorn. ital. d. malatt. d. pelle. 1914. Bd. LV. — 106. Jesionek. Ergebnisse der inneren Med. u. Kinderheilk. 1913. Bd. XI. — 107. Freund. Wiener klin. Woch. 1912. Nr. 5. — 108. Unna. Monatsh. f. prakt. Derm. 1885. Bd. IV. — 109. Meirowski. Über d. Ursprung d. met. Pigm. d. Haut. Leipzig 1908. — 110. Ehrmann. Bibl. med. 1896. Abt. D II. — 111. Bering. Strahlentherapie. 1912. Bd. I. — 112. Jesionek. Ergebnisse d. Haut- u. Geschl.-Krankh. 1912. — 113. Finsen. Zit. n. Jesionek (112). — 114. Godneff. Zit. n. Jesionek (112). — 115. Möller. Bibl. med. 1900. Abt. D II. H. 8. — 116. Finsen. Zit. n. Möller (115). — 117. Veiel. Vierteljahrsschr. f. Dermatologie. 1887. — 118. Unna. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1885. — 119. Wolters. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1892. — 120. Bowles. Zit. n. Jesionek (112). — 121. Unna. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1885. Bd. IV. — 122. Hammer. Über d. Einfl. d. Lichtes auf die Haut. Stuttgart 1891. — 123. Leistikow. Therapie der Hautkrankh. Hamburg 1897. — 124. Bloch. Unnas Lehren. Berlin 1908. — 125. Unna. Medizin. Klin. 1911. Nr. 2. — 126. Freund. Wiener klin. Woch. 1911. Nr. 19. — 127. Perutz. Wiener klin. Woch. 1912. Nr. 2.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXX ist dem Texte zu entnehmen.

Aus dem k. u. k. Spital in Knittelfeld (Kommandant O.-St.-A. Prof. Dr. A. Wittek) und aus der k. k. deutschen dermatologischen Klinik in Prag (Vorstand Prof. Dr. K. Kreibich).

Über einen halbseitigen systematisierten Naevus follicularis keratosus.

Von Ldst.-A.-A. Dr. **Alfred Klein.**

(Hiezu Taf. XXXI—XXXIII.)

Bei einem 20jährigen polnischen Infanteristen,[1]) der wegen einer Bronchitis Aufnahme ins Knittelfelder Militärspital gefunden hatte, wurde als Nebenbefund eine seit Geburt bestehende eigenartige Hautanomalie festgestellt. Streng auf die rechte Körperseite beschränkt finden sich auf größere Entfernung schon sichtbar schmälere und breitere dunkle Streifen, die am Rumpfe auffallend zosteriform angeordnet sind, an Arm und Bein die Längsrichtung innehalten. Bei näherer Betrachtung sieht man, daß diese Streifen sich zusammensetzen aus kaffeebrauner Pigmentation und einer Unzahl Komedonen, die mit ihren schwarzen Köpfen das Hautniveau ein wenig überragend es bedingen, daß diese Hautpartien sich reibeisenförmig anfühlen. Innerhalb der Streifen kann man noch unabhängig von deren Streichrichtung vielfach eine lineare Anordnung der Komedonen entsprechend den Spaltrichtungen der Haut feststellen. Am kleinsten sind die Komedonen an den Extremitäten, größere Exemplare finden sich an der Brust, eine geradezu exzessive Größe erreichen sie am Mons veneris, wo die Haut von ihnen förmlich unterminiert erscheint. (Fig. Nr. 3.)

Diese größten Komedonenpfröpfe sind dann der Spaltrichtung der Haut entsprechend ins ovale verzogen. Sind die einen Pfröpfe von der umgebenden Haut allseitig fest umschlossen wie eingekeilt, so sieht man andere, denen die Haut nicht so innig anliegt, stets aber setzen sie der Entfernung einen relativ großen Widerstand entgegen. Hat man aber einen solchen Pfropf herausgezogen, so resultiert eine tiefe Grube. Außer den Komedonen sieht man nun auch leere Gruben, zumeist abgeflacht zu Hautmulden, die wiederum nach der Spaltrichtung der Haut oval verzogen sind. Stehen sie, wie das gewöhnlich der Fall ist, durch Hautleisten von einander getrennt in Gruppen beisammen, so erhält die Haut

[1]) Der Fall wurde am 16. September auf dem wissenschaftlichen Abend der Militärärzte der 10. Armee kurz demonstriert. (S. Mediz. Fachblätter der 10. Armee Nr. 10.)

an dieser Stelle direkt eine wabenförmige Beschaffenheit (Fig. Nr. 2 a und 2 b). Die merkwürdigste Veränderung aber zeigt eine Stelle am Oberschenkel, die die Fig. Nr. 4 wiedergibt. Die Haut ist hier verdünnt, so daß sie sich zigarettenpapierartig falten läßt und von weißlicher Farbe. Ein wenig erhabene Hautstränge, in denen wir die mehr abgeflachten, oben erwähnten Hautleisten wieder erkennen, umschließen etwas tieferliegende Hautpartien, so daß im ganzen der Eindruck einer gestrickten atrophischen Narbe zustande kommt.

Es muß nun die Ausbreitung der Affektion näher erörtert werden. Ein Streifen nimmt zunächst aus spärlichen Komedonen zusammengesetzt seinen Anfang an der Mittellinie über dem Sternum ungefähr in Höhe der fünften Rippe und zieht breiter und reichlicher werdend hinauf bis zum Ansatz der zweiten Rippe, dann dem Verlauf dieser Rippe folgend und im Bogen die Achselhöhle umziehend an die mediale Seite des Oberarmes, wird in der Ellbogengegend spärlich, führt aber deutlich weiter auf der Beugeseite des Unterarmes sich ulnarwärts haltend in einer nach außen leicht konkaven Linie. Oberhalb des Handgelenkes hören die Komedonenbildungen auf. Aber deutliche grübchenförmige Vertiefungen, die den oben beschriebenen Hautmulden gleichzustellen sind, überschreiten das Handgelenk, zeigen auf der Vola manus eine Gruppierung und setzen sich noch fort auf die Volarfläche des Mittelfingers. Die Streifen an der rechten Rumpfseite sind breit, vielfach in Gruppen aufgelöst und, wie schon erwähnt, zosteriform angeordnet. So beginnt ein Streifen mit vereinzelten Komedonengruppen und in einer Breite von 10 *cm* an der linea alba und zieht sich verschmälernd schief nach aufwärts gegen die Mamilla, biegt etwa 3 cm von derselben entfernt in die Horizontale um und hat hier eine Breite von ungefähr 3 *cm*. Auf der Höhe der vorderen Achselfalte angelangt schlägt der Streifen eine etwas absteigende Richtung ein, zeigt dann am Rücken wiederum einen leichten Anstieg und endigt in der Höhe des 11. Brustwirbels 7 *cm* von der Wirbelsäule entfernt. Er nimmt also im ganzen den Verlauf eines gestreckten liegenden S. An der Unterbauchgegend ist die Affektion mehr flächenhaft ausgebreitet, doch schließen sich auch hier stets Komedonen zu Linien zusammen, die des öfteren unterbrochen dem eben geschilderten zusammenhängenden Streifen parallel nach hinten verlaufen. Ein wieder mehr zusammenhängender Komedonenstreifen zieht gürtelförmig über dem Darmbeinkamm nach hinten und endet 5 *cm* von der Wirbelsäule entfernt. Die Wirbelsäule wird von keiner Komedonengruppe erreicht. Vorne dagegen gehen an Brust und Bauch die Komedonen genau bis zur linea alba, wodurch die strenge Einseitigkeit der Affektion in auffallender und schönster Weise zum Ausdrucke kommt. Vom Mons veneris gehen Komedonen auch noch auf den ersten Anfangsteil von Penis und Skrotum, andererseits nehmen hier Komedolinien ihren Ursprung, die auf den Oberschenkel übergehen; die eine an der Innenfläche des Oberschenkels bis in die Mitte des Unterschenkels verfolgbar und eine zweite noch mehr nach innen gelegene, der ersteren parallel verlaufende, die sich schon im oberen Drittel des

Oberschenkels verliert. Ein breiterer, mehr in Gruppen aufgelöster Streifen zieht sich in seinem Verlauf etwa dem m. sartorius entsprechend von der Hüfte nach der Innenseite des Kniegelenkes. Am Unterschenkel schließlich sehen wir dann die Affektion beschränkt auf die vordere, vor allem aber auf die mediale Fläche. Die Komedonen reichen hier bis zum inneren Knöchel. Aber wie bei der Hand kann man auch hier die Anomalie weiter verfolgen in Form von seichten, kaum merkbaren Gruben, die in linearer Anordnung am inneren Fußrand bis zum Ansatz der großen Zehe gehen.

Der Umstand, daß die Affektion seit Geburt bestand sowie das ganze klinische Bild mit der strengen Halbseitigkeit und der Verteilung in Linien und Streifen ließ keinen Zweifel daran aufkommen, daß es sich um einen halbseitigen sogenannten systematisierten Nävus handle. In unserem Falle schienen vor allem die Talgdrüsen an der Anomalie beteiligt, sei es in Form von Hypertrophien, sei es in Form von Funktionsstörung. An manchen Stellen wie z. B. am Arm zeigte sich außerdem eine auffallende Übereinstimmung mit dem Verlaufe von Nerven. Dazu kam noch die Angabe des Patienten, er sei auf der rechten (der Nävus-) Seite kitzlicher als auf der andern. So schien zunächst alles auf Beziehungen zu den Nerven hinzuweisen, wie sie ja für die systematisierten Nävi überhaupt von mancher Seite angenommen werden. Es wurden also vergleichende Untersuchungen beider Körperseiten angestellt, die sich auf das Verhalten der Reflexe, der Hautsensibilität (Wärme-, Kälte-, Schmerz-, Tastempfindung), der Hautgefäße sowie auf die Funktion der Schweißdrüsen bezogen. Es konnten bei diesen zunächst ziemlich groben Untersuchungen Unterschiede nicht festgestellt werden. Auch die Untersuchung durch einen neurologischen Fachmann (O. A. Dr. Frank) führte zu dem gleichen Resultat. Nur der Eindruck blieb bestehen, daß der Bauchdeckenreflex auf der rechten abnormalen Seite und zwar bei Streichen auf den Nävuspartien leichter auszulösen sei als auf der linken Seite. Die Erklärung dafür ist leicht gefunden: Die vorstehenden Komedonenpfröpfe müssen als Hebel wirkend den Effekt jeglicher Berührung steigern.

Hatte also auf diese Weise die neurologische Untersuchung nichts zur Aufklärung des Falles beigetragen, so





erwies sich dafür die histologische Untersuchung diesbezüglich desto fruchtbarer. Zur histologischen Untersuchung wurden zunächst zwei Hautstückchen von der Brust exzidiert u. zw. eines vom Rande der Affektion, so daß auch normale Haut im Bilde erschien und ein zweites aus der Mitte eines ausgedehnten Komedonenfeldes. Diese beiden Präparate wurden in Paraffinserien zerlegt untersucht. Das Korium ist im Bereiche des Nävus fast völlig unverändert, die Veränderung erweist sich als auf den epithelialen Anteil der Haut beschränkt. In den Basalzellen sehen wir reichlich Pigment in Form von Körnchen. Außerdem besteht eine mäßige Hyperkeratose, die aber durch die Eigenart des Falles, wie wir gleich sehen werden, eine besondere Bedeutung erlangt. Das in seinen Schichten sonst normal aufgebaute Epithel zeigt nämlich eine merkwürdige Neigung zur Einstülpung. Sie beherrscht in allen verschiedenen Graden vollkommen das histologische Bild der Affektion und gestattet zusammengehalten mit der oben erwähnten Hyperkeratose eine einleuchtende Erklärung der vielfältigen, sonst schwer verständlichen klinischen Erscheinungsformen dieses bemerkenswerten Falles. Am einfachsten liegen die Verhältnisse dort, wo das Epithel gegen das Korium sich herabsenkend eine kleine Vertiefung bildet, die zumeist von einem zwiebelschalenartig geschichteten Hornpfropf erfüllt ist. Der Zugang zu diesen Vertiefungen ist oftmals ganz breit und dann ragt der Hornpfropf zur Hälfte über das Hautniveau empor oder die Epidermis reicht beiderseits über den Mitteläquator des eiförmig gestalteten Hornpfropfes und gibt nur dessen oberen Pol frei, über den dann noch vielfach normal geformte Hornlamellen hinwegziehen; an anderen Stellen gewinnen wir den Eindruck einer mit geschichteten Hornmassen gefüllten Zyste, die nur durch einen engen Kanal mit der Außenwelt kommuniziert. Von diesen kleinen Vertiefungen und zystenartigen Bildungen gibt es nun alle Übergänge bis zu jenen tiefen Einstülpungen wie sie auf dem beigegebenen histologischen Bilde zu sehen sind. Hier steigt die Epidermis in ihrer Gänze mit Retezapfen und Anhangsgebilden

hinunter beinahe bis zum subkutanen Fettgewebe. Einsenkungen dieser eingestülpten Epidermis nach allen Richtungen hin, Verbauchungen dieser sekundär eingesenkten Epidermispartien lassen bizarre histologische Bilder entstehen, die zeigen, wie kompliziert eine solche epithelausgekleidete Einstülpung mit allen hornerfüllten Gängen und Höhlen sein mag. Wir sehen da z. B. eine von Hornmassen erfüllte tiefe Einstülpung, an deren Epithelwandung man stets deutlich Keratohyalin nachweisen kann. Der ziemlich enge an die Oberfläche führende Gang ist ebenfalls erfüllt von angeschopptem Horn, das als eine Art Hornstachel die Hautoberfläche überragt. Dieses ganze Gebilde entspricht klinisch einem einzigen Riesenkomedonen. Die Epithelwand weicht sowohl an den seitlichen Partien als auch am Grunde der Einstülpung in vielen polyzyklischen Linien zurück, entsprechend geformte Hornbildungen umschließend. Es gehen aber auch vom Epithel seitwärts und nach unten Epithelstränge aus, die zum Teil wiederum eine Höhlung aufweisen, bald kreisförmig gestaltet, bald mehr oder minder oval gestreckt, stets aber mit Keratohyalin in der Wandung und Hornmassen in der Lichtung. Immer wieder konnte durch Verfolgung in lückenlosen Serienschnitten eine Verbindung dieser Höhlen mit dem erst geschilderten großen Hohlraum nachgewiesen werden. Nur einmal gelang es eine vollkommen in sich abgeschlossene epithelausgekleidete Zyste festzustellen. Auch hier deutlich Keratohyalin im Epithel, Hornmassen im innern. Sie lag unten und etwas seitlich einem Ausläufer der vielgebuchteten großen Einstülpung an, von deren Hohlraum durch eine schmale aber ganz deutlich erkennbare Epithelwand geschieden. Dieser eine Befund ist von hohem Interesse. Denn hier handelt es sich offensichtlich um eine vollkommene Höhlenbildung innerhalb des Epithels in Form einer geschlossenen hornerfüllten Zyste. Es ist sehr wohl denkbar, daß in einigen Jahren der durch stetige Hornabsonderung erhöhte Innendruck in der Zyste die oben erwähnte durch Druckatrophie bereits verdünnte Epithelwand vollkommen zum Verschwinden bringen kann und dann eine Verbin-



dung mit der großen Epitheleinstülpung hergestellt wird. Dieser Entstehungsmodus dürfte auch tatsächlich für einige Ausbuchtungen der großen Einstülpung zutreffen und manche ganz kugelförmige Hornbildungen fänden so ihre einfachste Erklärung.

In den vielen zur Untersuchung gekommenen Epithelstülpungen sind zweimal kleine Talgdrüsen gefunden worden, gegenüber den in der Höhlung angeschoppten Hornmassen jedoch derart zurücktretend, daß auch der Gedanke an einen Komedo im gewöhnlichen Wortsinn überhaupt nicht aufkommen konnte. Haare wurden in den Höhlen und Gängen in allen Schnittrichtungen und oftmals gesehen; einmal schien es, daß das Haar von oben nach unten gewachsen sei. Doch handelt es sich da offenbar um ein Trugbild, das zum Teil durch Schiefstellung des Haarbodens infolge der Epitheleinstülpung, zum Teil durch vielfache durch Raummangel erzwungene Biegung des Haares erklärt werden kann, zwei Momente, zu denen dann noch Schiefschnitt des mikroskopischen Präparates komplizierend und irreführend hinzutreten kann.

Die histologische Untersuchung ergab also die ebenso überraschende wie interessante Tatsache, daß es sich im vorliegenden Falle nicht um richtige Talgdrüsen-Komedonen handelt, sondern um Hornpfröpfe, die in tiefen Epitheleinstülpungen sitzen. Bei bestehender Hyperkeratose, wie sie in unserem Falle nachgewiesen worden ist, muß es natürlich in den Epitheleinstülpungen, die zumeist einen relativ engen Ausgang haben, zur Stauung von Hornmassen kommen. Zusammengebacken und von neuen Hornmassen emporgedrängt bilden sie jenen Hornpfropf, der klinisch als Komedo imponiert. Nachdem die Bildung der Riesenkomedonen in unserem Falle eine so einleuchtende rein mechanische Erklärung gefunden hat, wird die Resultatlosigkeit der neurologischen Untersuchung nicht mehr wundernehmen. Nun wird es auch klar, warum die Entfernung des Pfropfes relativ schwer gelingt. Es handelt sich ja nicht um Talgdrüsensekret, sondern um einen zum Teil noch am Epithel festhaftenden Hornpfropf. Auch ist



es einleuchtend, daß dort, wo eine Hautmulde mit weit offenem Zugang als geringerer Grad jener tiefen Epitheleinstülpung besteht oder wo eine vormals tiefe Einstülpung abgeflacht, ihr Zugang erweitert worden ist, eine Stauung des Hornes nicht oder nicht mehr stattfindet, da es in normaler Weise abgeschilfert werden kann. So sehen wir neben den Komedonen leere Gruben mit weiterem Zugang, die zum Teil sicher früher Komedonen enthalten haben und auch weiterhin abgeflacht werden. Man sieht förmlich das Fortschreiten dieses Prozesses in allen Stadien an unserem Fall.

Auch die merkwürdige narbenförmige Partie konnte mit Hilfe des histologischen Bildes erklärt werden. Es wurde ein Hautstückchen aus dem narbenförmigen Teil vom Oberschenkel histologisch verarbeitet.

Das Korium erscheint hier in seiner Höhe reduziert, die Bindegewebsfasern etwas verdickt, dem Epithel parallel gestellt, die elastischen Fasern horizontal verlaufend wie mit einem Kamm zurecht gestrichen. Das Epithel zeigt auch hier Hyperkeratose und Vertiefungen, jedoch letztere nur mäßigen Grades, so daß eine Stauung des abgesonderten Hornes fast gar nicht zustande kommen, geschweige denn klinisch erkennbar werden kann.

Die sekundäre Veränderung der angeborenen Affektion, die man in allen Stadien von den Erweiterungen des Follikelausgangs über die wabenförmigen Vertiefungen bis zur narbenförmigen Partie am Oberschenkel verfolgen kann, ist nun folgendermaßen aufzufassen und zu erklären: Infolge der tiefen Epitheleinstülpungen, denen nicht in gleicher Weise der bindegewebige Anteil der Haut folgt, besteht ein Mißverhältnis zwischen eben diesem bindegewebigen Anteil der Haut und dem Epithel. Dieses Mißverhältnis tritt insolange nicht in Erscheinung, als die Epitheleinstülpungen unverändert und in der Tiefe verborgen bleiben. Werden sie jedoch bei Ausdehnung der Haut infolge Zunahme des Panniculus adiposus emporgedrängt und entfaltet, so resultiert eine Verdünnung der Haut in ihrer Gesamtheit dadurch, daß die gleiche Masse des Binde-



gewebes nunmehr auf ein vergrößertes Oberflächenepithel sich verteilen muß. Histologisch sehen wir dann: Abflachung der Epitheleinstülpungen, keine Komedonen, Höhenabnahme des bindegewebigen Anteils der Haut, Streckung und Vergröberung der Bindegewebsfasern bedingt durch den oben angedeuteten Verschiebungsprozeß. Die Veränderungen im Korium sind mit jenen in Analogie zu stellen, die bei Bildung von Striae zustande kommen. Fragt man sich nun, warum jene Entfaltung der Epitheleinstülpungen an einzelnen Stellen wie z. B. an der abgebildeten Partie vom Oberschenkel so weit gediehen sind, während anderswo nur tiefe Mulden sich vorfinden und an wieder anderen Stellen Komedonen in reicher Zahl stehen, so dürfte dabei die Tiefe der Einstülpungen und die Weite des Zugangs eine Rolle gespielt haben in der Weise, daß die Entfaltung vor allem bei den seichten Einstülpungen mit weitem Ausführungsgang zustande gekommen ist, da ihr hier der geringste Widerstand entgegengestellt wurde.

Es ist selbstverständlich, daß auch stets wiederholter mechanischer Zug, wie er an der Haut der arbeitenden Hand wirksam ist, zu einer Entfaltung der Epitheleinstülpung führen wird, ein Vorgang, den wir vor allem für die Entfaltung der Einstülpungen in der Hohlhand als Erklärung heranziehen müssen, der aber auch sonst in Kombination mit der Zunahme des Panniculus adiposus gewirkt haben kann.

Hätten wir nun die einzelnen Bildungen, aus denen sich die Anomalie zusammensetzt, und deren Veränderungen besprochen und erklärt, so wäre noch ihre Lokalisation in bezug auf den ganzen Körper zu erörtern. Es ist das gleichbedeutend mit der vielumstrittenen, wenig geklärten Frage von den systematisierten Nävi überhaupt. Man hat die Linien, in denen sie auftreten, in Beziehung gebracht zu Gefäßen (Manchot, Kopp), zu Lymphgefäßen (Heller), dann zum Verlauf von Nerven (Bärensprung) — daher auch die Bezeichnung Nervennävi —, ferner zum System der Haarströme der Haut (Alexander, Blaschko, Jadassohn, Okamura), zu den von Voigt entdeckten

Grenzlinien des Hauptverästelungsgebietes von Nerven (Philipp) und schließlich zu den Dermatomen oder Dermatomgrenzen (Blaschko). Im vorliegenden Falle konnte man zunächst an Beziehungen zu den Nerven denken, sie wurden aber sehr unwahrscheinlich, als die neurologische Untersuchung einen negativen Befund ergeben hatte und waren nach den Resultaten der histologischen Untersuchung überhaupt von der Hand zu weisen. Dagegen zögern wir nicht, der letztgenannten Anschauung Blaschkos beizupflichten. Vergleichen wir die Lokalisation unseres Nävus mit den Dermatomen, wie man sie in Cornings Lehrbuch der topographischen Anatomie verzeichnet findet, so zeigt sich weitgehendste Übereinstimmung in der Weise, daß die rein zervikalen und sakralen Dermatome vom Nävus vollständig frei bleiben, während die thorakalen und lumbalen von der Anomalie okkupiert sind. Dabei kann es sehr wohl vorkommen, ja es ist sehr wahrscheinlich, daß Nervenausbreitung und Nävusausbreitung übereinstimmen; denn der segmentalen Anordnung der Nerven entspricht die segmentale Anordnung der Haut in Dermatomen, es sind das koordinierte Erscheinungen, die ihren gemeinsamen Grund in der Entwicklungsgeschichte haben. Hält sich nun eine Anomalie an ein Dermatom, so fällt ihre Ausbreitung mit dem Verzweigungsgebiet eines Nerven zusammen und auf diese Weise kann eine Abhängigkeit der Hautaffektion vom Nervensystem vorgetäuscht werden. Es erscheint mir angezeigt, in dieser interessanten Frage Blaschko wörtlich zu zitieren: „Die linearen Nävi stellen metamerale, den einzelnen Dermatomen oder wahrscheinlicher den einzelnen Dermatomgrenzen entsprechende Ausschnitte aus diesem Leisten-System dar. Die linearen Nävi sind die Folge von Entwicklungsstörungen, für deren Zustandekommen eine vorausgegangene Erkrankung des Nervensystems bzw. einzelner Metameren desselben nicht mit Notwendigkeit anzunehmen ist. Die Vorliebe linearer Nävi für gewisse Linien, namentlich an den Extremitäten erklärt sich daraus, daß in der ersten Embryonalperiode in diesen Linien besonders starke Verlagerungen und Ver-



schiebungen der einzelnen Hautterritorien aneinander stattgefunden haben."

Auf die vorhandene Literatur übergehend sei zunächst festgestellt, daß weder Hand- noch Lehrbücher von einer Affektion, wie sie die eben beschriebene darstellt, zu berichten wissen. Sonst sind mehrere ähnliche Fälle bekannt geworden und unter verschiedenen Namen publiziert worden; sie sollen jetzt der Reihe nach kurz besprochen und die Stellung unseres Falles gegenüber den bisher beschriebenen bestimmt werden.

Kofmann beschrieb im Jahre 1895 einen Fall als „seltene Lokalisation und Verbreitung von Komedonen", der aber zweifellos hierher gehört und als halbseitiger Nävus aufzufassen ist. Von Geburt an bestehend zogen sich schwarze Komedonenstreifen von der Spina post. sup. ossis ilei bis zum äußersten Knöchel. Histologisch wurde der Fall nicht untersucht.

Selhorst[1]) stellte 1896 auf einem Kongreß einen Fall von Naevus acneiformis vor. Die Affektion nahm einen beträchtlichen Teil von Brust, Hals, Abdomen und Arm ein und setzte sich zusammen aus ovalen Plaques, auf denen zahlreiche flache Narben von erhabenen Hautpartien umgrenzt waren. Die Plaques waren übersät mit Komedonen. Die mikroskopische Untersuchung stellte echte Komedonen fest.

Im selben Jahre publizierte Thibierges[1]) einen Fall mit der gleichen Diagnose. Die Affektion war streng halbseitig und setzte sich aus drei Elementen zusammen: 1. kleinen Komedonen, 2. voluminöseren Komedonen mit atheromartigem Inhalt, 3. Ulzerationen, die jedoch als sekundär entstanden aufgefaßt wurden.

Bettmann veröffentlichte 1906 einen Fall von Naevus acneiformis. Auf der linken Körperseite und nur an einer Stelle die Mittellinie überschreitend fanden sich Komedonenstreifen. Histologisch wurden Talgdrüsen festgestellt u. zw. mantelförmig Doppelfollikel mit je 2 Haaranlagen umschließend. Im ganzen wurde Komedobefund erhoben, nur in einzelnen Follikeln spielten Verhornungsprozesse eine Rolle. Auf der 79. Versammlung der Naturforscher und Ärzte stellte Pinkus vier Fälle von Naevus acneiformis vor: 1. Eine linksseitige strichförmige Komedoanhäufung bei einem 25jährigen Mädchen. 2. Auf der linken Brust eines 16jährigen Mädchens Streifen aus mehreren zehnpfennigstückgroßen runden, etwas vertieften weißen Flecken, in denen eine große Reihe von Komedonen angeordnet war. 3. Bei einem 15jährigen Mädchen Komedonenhaufen und gelbrote Knötchen auf der linken Brustseite. 4. Bei einem 40jährigen Mann einen rein interkostalen Streifen vom Sternum bis zur Achsel aus gleichmäßig angeordneten Talgdrüsenhypertrophien mit Zentralöffnung.

---

[1]) Der Arbeit Bettmanns entnommen.

H. Davis zeigte in der Royal Society of Medicine Schnitte von einem Naevus linearis. Im Referat — das Original war mir leider nicht zugänglich — heißt es wörtlich: Die beigegebene Abbildung eines mikroskopischen Präparates zeigt, daß die bei dem klinischen Bilde besonders auffallenden schwarzen Punkte aus verhornten Massen bestehen, welche als Pfropfen den unter ihnen liegenden kugeligen Zysten aufsitzen. Diese Zysten sind mit Epithel von der Art wie bei der Kutis ausgekleidet.

1914 publizierte White einen Fall von Naevus follicularis keratosus. Auch diese Arbeit stand mir nur im Referate zur Verfügung. Es handelte sich um eine bandförmige Hautveränderung auf der rechten Brustkorbseite. Die betreffende Hautstelle stellte eine gleichförmig aus erweiterten Bälgen bestehende krater- oder siebförmig aussehende und tief infiltrierte Masse dar. Mikroskopischer Befund: Ungemein große einzelne oder zusammengesetzte Bälge, die plötzlich oder abgerundet oder in flaschenförmigen oder geschwulstähnlichen Zysten tief im Korium endeten.

Menahem Hodara beschrieb 1916 einen Naevus unilateralis comedofollicularis, der in streng einseitiger Lokalisation sich aus Komedolinien zusammensetzte; es handelte sich hier um Pseudokomedonen, bestehend aus konzentrisch übereinander gelagerten Hornlamellen. Um einige dieser Komedonen sah man in der Stachelschicht an mehreren Stellen eine Proliferation von Stachelzellen, stellenweise mit Mitosen und Proliferation nach der Kutis und Bildung follikulärer Zellschlaucharten

Schließlich sei noch zweier Fälle gedacht, die, obzwar sie andere Affektionen darstellten, doch einen ähnlichen Befund boten wie unser Fall, der eine klinisch, der andere ätiologisch und histologisch: Blaschko publizierte vor kurzem als Acne zosteriformis einen Fall, bei dem sich Komedonen streng halbseitig im Anschluß an einen Herpes zoster entwickelt hatten. Der Autor nimmt nicht eine Störung der Nervenfunktion, sondern abnorme Zirkulations- und Ernährungsverhältnisse an, eine Störung im Chemismus der Talgabscheidung oder im Mechanismus der Talgausstoßung.

Der zweite Fall wurde von Kreibich als Adenoma folliculare cutis papilliferum veröffentlicht und stellte als Geschwulst imponierend doch einen systematisierten Nävus dar, welcher sich in seiner Lokalisation wie unser Fall genau an die Dermatome hielt. Die Entwicklungsstörung betraf wie in unserem Falle das Gleichgewichtsverhältnis zwischen Epithel und Bindegewebe, nur dauerte sie bei dieser Affektion weiter fort, indem durch Wucherung des Bindegewebes und des Epithels Tumoren zustande kamen. Das Hauptcharakteristikon aber stellten drüsenartige, oft zur Zyste erweiterte Schläuche dar, die aus den Epitheleinsenkungen, aus denen normaler Weise das Haar und die Talgdrüse sich entwickeln, hervorgegangen waren. Bildungen also, denen wohl die echte intraepitheliale Zyste unseres Falles an die Seite zu stellen ist.



Leider ist in einigen Fällen die histologische Untersuchung unterblieben. Wir müssen aber, wollen wir unseren Fall richtig einreihen, die bisher bekannten, eben besprochenen systematisierten, aus Komedolinien und -feldern bestehenden Nävi scheiden, in solche mit echten Talgdrüsen-Komedonen und solche mit Pseudo-Komedonen, die aus Horn bestehen. Unser Fall ist dieser zweiten Gruppe zuzurechnen. Er steht am nächsten den Fällen von Hodara, White, insbesondere aber dem von Davis, mit dem er fast völlig übereinzustimmen scheint. Von den vielen Namen, die für die Affektion aufgekommen sind, scheint uns der von White gebrauchte am meisten zutreffend und passend. Wir bezeichnen daher den hier publizierten Fall als einseitigen systematisierten Naevus follicularis keratosus.

Ein Nävus in solcher Ausdehnung stellt entschieden eine Art Mißbildung dar, wie sie bei degenerierten Individuen vorkommen. Ich habe auf der Suche nach Degenerationsmerkmalen nur die Andeutung einer Syndaktylie an beiden Füßen (zweite und dritte Zehe) gefunden. Und weiters die Angabe des Patienten, daß er in der Schule schlecht fortgekommen sei, schlechter als alle seine Geschwister. Tatsächlich scheint es sich um ein geistig minderwertiges Individuum zu handeln.

Die Familienanamnese ist belanglos, von Mißbildungen irgendwelcher Art weiß der Patient nichts zu berichten.

Literatur.

In Mračeks Handb. d. Hautkr. 1902. Ehrmann. Funktionsanomalien der Talgdrüsen. — In Mračeks Handb. d. Hautkr. 1904. Max Josef. Naevi. — Kofmann. Ein Fall von seltener Lokalisation und Verbreitung von Komedonen. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. XXXII. — Bettmann. Über den Naevus acneiformis. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. LXXX. — Pinkus. Vier Fälle von Naevus acneiformis. 79. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. — Davis. Schnitte von einem Fall von Naevus linearis. Verh. der Royal Society of Medicine. Ref. in den Monatsh. f. Dermatologie. Bd. LI. — White. Naevus folli-

cularis keratosus. The Journal of cutan. diseas incl. Syph. Vol. XXXII. Ref. im Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CXXII, Heft 1. — Menahem Hodara. Histologische Untersuchung eines klinisch hauptsächlich in Form von Komedonenlinien sich zeigenden Falles von Naevus unilateralis comedofollicularis. Arch. f. Derm. u. Syphilis. Band CXXIII, Heft 3. — Blaschko. Acne zosteriformis. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CXXIII. — Kreibich. Ein Fall von Adenoma folliculare cutis papilliferum. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. LXX.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXXI—XXXIII.

Fig. 1a. Gesamtansicht von vorne.

Fig. 1b. Gesamtansicht von der Seite.

Fig. 2a. Partie von der Brust. (Strenge Halbseitigkeit, Pigment, Komedonen, Hautmulden.)

Fig. 2b. Partie unterhalb der Mamilla in größerem Maßstab.

Fig. 3. Genitalgegend (Riesenkomedonen).

Fig. 4. Narbenförmige Stelle vom Oberschenkel.

Fig. 5. Histologisches Bild (vgl. Text).



Aus der k. k. deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.

Über das melanotische Pigment der Kutis.

Von **C. Kreibich.**

In Band CXVIII, H. 3, des Archivs f. Dermat. u. Syph., habe ich zusammenfassend über Untersuchungen berichtet, die sich mit der Natur des Epidermispigmentes beschäftigten. Der Zusammenhang mit den folgenden Ergebnissen läßt es angezeigt erscheinen, die damaligen Schlußsätze hier noch einmal wiederzugeben.

„Die Pigmentation einer vorher nicht pigmentierten Epidermis beginnt in den Melanoblasten. Sie unterscheiden sich durch den Verlust der Protoplasmafasern, durch ihr spongiöses Protoplasma, durch ihre runde, ovoide, ballonartige oder dendritisch verzweigte Form, durch den Lipoidgehalt ihres Protoplasmas von den umgebenden Epithelien. Sie liegen an der Basis der Epidermis, finden sich in allen Formen, aber auch höher im Epithel. Die bisherigen Untersuchungen sprechen dafür, daß es sich nicht um eingewanderte Pigmentzellen des Mesoderms handelt, sondern um Epithelien, die auf einen besonderen Impuls hin Form und Funktion geändert haben. Wahrscheinlich kann jede Epithelzelle zum Melanoblast werden. Die zum Melanoblast veränderte Epithelzelle ist die Zelle des Pagetkarzinoms; der Melanoblast wird, in die Kutis gelangt, zur Nävuszelle oder zur Geschwulstzelle des Melanoblastoms, welches demnach als Melanokarzinom aufzufassen und zu bezeichnen ist, gleichgültig ob es von der Epidermis oder von den Nävuszellen ausgeht. Beim Entstehen des Pigmentes unterscheidet man eine lipoide und melanotische Komponente; je nach dem Stadium, nach der Art und dem physiologischen Zweck der Pigmentation prävaliert die eine oder andere Komponente; jedes Stadium kann durch längere Zeit andauern oder der Übergang erfolgt rasch. Das Lipoid ist doppelbrechend und sudanophil, bei vorherrschendem melanotischen Typus ist eine nicht sudanophile Lipoid-Vorstufe zu vermuten. Die Pigmentation vollzieht sich in kristalloider oder Körnerform. Es gibt Melanoblasten, welche weder Lipoid noch Pigment bilden — Nävuszellen, Zellen des Pagetkarzinoms, Zellen des Melanokarzinoms. Das Pigment der Retina entsteht aus einem Lipoidkörper, desgleichen besitzt das Haarpigment eine lipoide Vorstufe. Die Lipoidbildung ist eine Funktion des Protoplasmas."

Das Kutispigment wurde mittels der gleichen Technik untersucht. Es wurde nur solches Pigment untersucht, welches

in keinem Stadium die Eisenreaktion gab. Zur Untersuchung, kam vollkommen normale Haut aus allen Alterstufen Nävi mit allen Graden der Pigmentation. Das beste Untersuchungsmaterial für die Frage aber waren Pigmentationen nach entzündlichen Erythemen, welche das Pigment im Stadium des Entstehens enthalten. Es wurden ferner herangezogen die sehr langsam sich anbildenden Pigmente in senilen Warzen.

Leichenmaterial wurde nicht untersucht, um postmortale Veränderungen von vornherein auszuschalten. Die Erytheme, die zu Pigmentationen führten, hatten äußere und innere Ursachen (Quarzlampe, Quecksilber, Medikamente). Zu frühe Stadien dürfen hiebei nicht genommen werden, weil sich regressive Lipoide in den Entzündungsprodukten finden, die mit derPigmentation nichts zu tun haben. Die gleichzeitig untersuchte Epidermispigmentation ergab eine Bestätigung unserer eingangs erwähnten Auffassung; vielfach fanden wir bei werdenden Pigmentationen Melanoblasten noch im lipoiden Stadium mit kristalloidem, sudanophilen Inhalt.

Die Kutispigmentation vollzieht sich, wie dies schon lange nachgewiesen ist, ausschließlich in Zellen, die wir zum Unterschied von den epidermoidalen Melanoblasten als Chromatophoren bezeichnen wollen. In seinem Wesen ist das Kutispigment ein Lipochrom, somit ein Lipoid, das langsam oder schneller Eigenfarbe annimmt, in Pigment übergeht und dabei seine chemische Zusammensetzung, ähnlich wie das Epidermispigment, ändert. Das Pigment verliert die Alkohollöslichkeit des Lipoids, ist dagegen in Lauge löslich. So wie dort sind auch hier drei Phasen zu unterscheiden: 1. Lipoid, 2. Melanoid, 3. Melanin.

1. Das Lipoid. Es stellt sich dar als intrazellulär gelegene, sudanophile Tropfen, in frischen Pigmenten manchmal ziemlich groß, sonst meist klein; kleiner als die Kristalloide in den Melanoblasten. Ihre Zahl und Größe nimmt gegen die Epidermis ab, gegen die Subkutis zu. Reines alkohollösliches Lipoid findet sich nur in frischen

Pigmentationen; es nimmt mit dem Bestehen der Pigmentation rasch ab und fehlt in alten, stabilen Pigmentationen vollkommen. Die Form der Chromatophoren zeigt keine Gesetzmäßigkeit; neben runden, ovalen, länglichen finden sich auch sternförmige Zellen. Reichlicher finden sie sich stets entlang der Gefäße. Insofern die Zellen bei frischer Pigmentation oft reichlich Lipoid enthalten, konnte man versucht sein, sie mit den Lipophoren E. Albrechts zu identifizieren. Abgesehen davon, daß schon das gleichzeitig vorhandene Pigment ihnen eine andere Funktion zuweist, müßten daraus jene fetthaltenden Zellen ausgeschaltet werden, die nach Cone an der Kutis-Epidermisgrenze liegend Fortsätze zwischen das Epithel senden. Dies tun Chromatophoren niemals und es dürften Cone-Melanoblasten vorgelegen sein. Gewiß sind aber manche Lipophoren Albrechts nichts anderes als Chromatophoren mit der lipoiden Vorstufe des Pigmentes. Mit größerer Berechtigung könnten als Lipophoren folgende Zellen bezeichnet werden. Sie charakterisieren sich dadurch, daß sie bei Sudanfärbung durch ihren leuchtend orangeroten Protoplasma-Inhalt sehr deutlich im Präparat hervortreten. Ihre Zahl ist wechselnd, manchmal fehlen sie fast vollständig, oft sind sie, wie in mancher Kinderhaut, reichlich. Sie sind über alle Lagen der Kutis zerstreut, haben die Form großer Wanderzellen und besitzen Granula. Diese Granula geben die Oxydasenreaktion, auch noch wenn nach Alkoholextraktion Sudan nicht mehr angenommen wird. Es handelt sich um Leukozyten, deren oxyphile Granula Lipoid gespeichert haben, die aber Pigment nicht enthalten und zur Pigmentation auch nicht in Beziehung stehen.

2. Melanoid ist jener Körper, der sich aus dem Lipoid entwickelt, kein Sudan mehr annimmt, noch kein Melanin enthält, aber bereits alkoholbeständig ist. Ob sich der Körper tatsächlich in dieser Beschaffenheit ohne Beimengung von Lipoid oder Melanin rein findet muß einstweilen dahin gestellt bleiben. Tatsächlich kann er gewonnen werden, wenn man aus lichteren Pigmentkörnern in längerer Bleichung mit H_2O_2 in schwach alkalischer Lösung alles

Melanin entzieht und man durch Alkohol das Lipoid entfernt. Es verbleibt dann in der Größe des Pigmentkornes ein Körper ohne Eigenfarbe, der starke Affinität zu basischen Anilinfarben (Methylenblau etc.) besitzt und als Melanoid gelten kann.

3. Als Melanin wäre theoretisch der Körper zu bezeichnen, der zur Braun- oder Schwarzfärbung des Melanoids führt. Melanin läßt sich mit Sudan nicht mehr färben, nimmt basische Farben und Argentum nitricum an. Es findet sich reichlicher unter der Epidermis und nimmt gegen die Tiefe zu an Intensität der Färbung ab.

In Wirklichkeit finden sich vorwiegend Mischungen aus obigen drei Körpern. Enthält das alkoholbeständige Melanoid noch mehr minder Lipoid, so liegt hellbräunliches oder gelbes Pigment vor, das, wenn es frisch entstanden ist, mit Sudan rötlicher, orangefärbig wird. Älteres helles Pigment nimmt bereits Sudan nicht mehr an und es stammt seine Farbe schon von der Beimischung des Melanins.

Für die ganze Frage von Wichtigkeit ist nun folgende Tatsache. Läßt man Formolschnitte, die längere Zeit in Sudan gefärbt wurden (geschlossenes Gefäß), nicht langsam in H_2O_2 bleichen, sondern setzt zu H_2O_2 etwas Kalilauge und dann eine Spur Osmiumsäure zu, so entfärbt sich das Pigment unter Wärme und stürmischer Sauerstoffentwicklung sehr rasch und man findet nun, je nachdem man den Schnitt sehr schnell oder nach einiger Zeit aus der Lösung genommen hat, folgendes. Im ersten Fall sind über dem Pigment, das bereits verschwommen aussieht, einige leuchtende sudanophile Tropfen oder Körnchen aufgetreten; im zweiten Fall sind an Stelle des vollkommen aufgelösten Pigmentes einige deutlich sudanophile Tropfen zurückgeblieben. Mit anderen Worten, Pigment läßt sich in dieser Weise noch bis zum verbliebenen Lipoidrest aufschließen. Es ist weiter von Wichtigkeit, daß bei diesem Verfahren gegen die Epidermis zu die Zahl der verbleibenden Lipoidtropfen geringer, gegen die Tiefe zu größer wird. Man kann diese Tatsache leicht bei tieferen Nävi konstatieren und sie zeigt, daß unter den Einflüssen, welche unterhalb

der Epidermis zur Bräunung des Pigmentes führen, das Lipoid mehr minder konsumiert wird und wahrscheinlich auch ganz verschwindet, so daß das ganze Pigment sich löst. Zur letzteren Art gehört, nach einigen wohl nicht ausreichenden Untersuchungen, das schwarze Pigment in den Chromatophoren des Auges. Entgegen diesem gleichsam angeborenen Pigment fanden wir in dem langsam sich anbildenden, vollkommen dunklen Pigment in senilen Warzen noch deutlich den Lipoidrest. Bei obigem Verfahren verbleiben die Hüllen der früheren Pigmentkörner und in der Zelle noch relativ reichlich sudanophile Tropfen. Es wurde erwähnt, daß der Pigmentprozeß sich in Zellen abspielt und es ist von Wichtigkeit, daß die verschiedenen Stadien sich in ein und derselben Zelle finden. Neben Lipoid findet man schwach pigmentierte, sudanophile Körner und bereits dunkleres Melanin. Die einzelnen Stadien können noch stärker zum Hervortreten gebracht werden, wenn man den Schnitt zuerst in Sudan, dann in verdünnter Methylenblaulösung färbt; was Lipoid enthält, bleibt gelblichrot, Melanin färbt sich blaugrünlich. Diese verschiedenen Stadien können in ein und derselben zusammengehörigen Körnchengruppe vorhanden sein. Dadurch stellt sich das Kutispigment viel besser als ein Lipochrom dar als das Epidermispigment, insofern bei ersterem die einzelnen Stadien der Färbung viel deutlicher nebeneinander liegen, als beim Epidermispigment, wo der Umschlag in Melanin oft plötzlich, nach Art einer chemischen Reaktion erfolgt. Der Grund liegt wohl in der verschiedenen Physiologie der epidermoidalen Melanoblasten einerseits und der mesodermalen Chromatophoren andererseits. In ersteren verlauft der Prozeß in kristalloider Form, in letzteren in Form von Körnern. Für gewöhnlich gehen beide Pigmentationen parallel, eher läuft in der Intensität der Farbe das Kutispigment voraus. Doch ist der Paralellismus nicht immer gewahrt, so wie es vollkommen schwarze Pigmentation der Epidermis ohne jegliche Kutispigmentation gibt (z. B. Meerschweinchenschnauze), so kann auch einmal das Kutispigment prävalieren.

Zusammenfassung: Das melanotische Kutispigment ist ein Lipochrom.



Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.

Lichen sclerosus.

Von Prof. C. **Kreibich**.

(Hiezu Taf. XXXIV.)

W. B., Postbeamter, 63 Jahre alt, Verkühlungen ausgesetzt, bis auf geringe rheumatische Beschwerden aber vollkommen gesund. Urin normal. Erkrankung begann vor einem Jahr nach der Beobachtung des Patienten an den Handrücken; wurde anfänglich als Ekzem behandelt; ob die Knötchen am Rücken nicht schon viel länger bestehen, weiß Patient nicht anzugeben.

Status praesens: Die Einzeleffloreszenz der Erkrankung ist ein elfenbeinfarbiges, weißes Knötchen von harter Konsistenz. Es tritt konvex aus der Hautoberfläche hervor, glänzt infolge der Konvexität etwas, ohne aber Perlmutterglanz zu zeigen und ist nicht plan abgeflacht. Bei Lupenbetrachtung gewinnt man den Eindruck, daß die Epidermis und der Papillarkörper nicht oder nur in geringem Maße in den Prozeß einbezogen sind. Trotz der Spannung läßt sich nämlich über dem Knötchen noch ein gewisses Relief erkennen. Die Epidermis zeigt keinerlei Mitbeteiligung, keine Schuppen etc. Das Knötchen sitzt in vollkommen normaler Umgebung, wie ein aufgesetztes weißes Korn, zeigt keinen roten oder lila Saum. Junge Knötchen sind weniger erhaben, ältere prominieren bis zum Äquator. Die meisten Knötchen zeigen eine nabelartige glatte Delle, die anscheinend einem Follikel entspricht. Die Begrenzung der Knötchen ist gewöhnlich rund; die harte Konsistenz erinnert an das Gefühl bei Derm. nuchae Kaposi. In dieser beschriebenen Form finden sich einzelne Knötchen am Rücken und sind da vielfach graupengroß.

Treten mehrere zu einer Gruppe zusammen, so kann man genau deren Zahl erkennen. An keiner unbehandelten Effloreszenz ist bisher eine Rückbildung bzw. Abflachung, atrophisches Einsinken etc. zu beobachten. In dieser Art dürften so über die Rückenhaut bis zur Lendenhöhe gegen hundert Knötchen ausgestreut sein. Modifiziert wird das Bild durch Konfluenz und dichteres Aneinanderrücken der Knötchen (Fig. 1).

Die Erkrankung zeigt folgende Lokalisation und Ausbreitung:

Beide Handrücken sind bis zu den Fingergelenken konfluiert befallen. Die Haut ist daselbst stark verdickt, fühlt sich derb sklerosiert an, zeigt eine feine Stichelung, herrührend von den Dellen der konfluierenden Effloreszenzen; am Rand setzt der Herd scharf mit einer fein gewellten Linie ab. Vom Handrücken reicht die Erkrankung etwa



in Form eines 4–5 fingerbreiten aber sehr unregelmäßigen Streifens bis zur Schulter. Gegen die Mitte zu Konfluenz mit deutlicher diffuser Verdickung der Haut, gegen den Rand Auflösung in einzelne Knötchen. An den Oberarmen die konfluierten Flächen größer, darin ausgespart kreuzergroße Herde normaler Haut. Gegenüber den Knötchen am Rücken zeigen die Herde an den Armen eine zartrote Farbe, die besonders bei Druck, beim Reiben, beim Übergang von Kälte zur Wärme deutlich hervortritt. Von dieser Röte ist gleichsam die ganze Effloreszenz befallen, es zeigt sich nirgends ein peripherer roter oder lila Saum, der persistieren würde, sondern nach Angabe des Patienten ist früh alles blässer und wird erst während des Tages an der Kälte etc. röter. Man bekommt auch nicht den Eindruck, daß hier eine entzündliche Rötung vorliegt, sondern ist eher geneigt, den Farbenton auf lebhaftere Dilatation nach Kälte, Reiben etc. zurückzuführen.

An den Armen finden sich manchmal strichförmig hintereinander gelagerte Knötchen, deutlich einem Kratzeffekt entsprechend, an demselben Arm ist mitten in einem konfluierten Herd eine breite Rinne ausgespart, anscheinend einer gedrückten Falte entsprechend (lokale Unterempfindlichkeit). Die Krankheit ist auch am übrigen Körper sehr ausgebreitet und zeigt deutlich Symmetrie. In diesem Sinne ist zu bemerken, daß Knötchen längs des Kragenrandes am Nacken sich finden und hier deutlich das Bild der Dermatitis nuchae Kaposi imitieren. Zahlreiche kleinste Knötchen an den Ohren. Über den Glutäen je ein großer konfluierter Herd, der sich weithin in einzelne Knötchen auflöst. Knötchen im Kratzeffekt; auch hier diffuse Rötung der Herde ohne scharfen roten Saum. Nirgends eine L. planus ähnliche Effloreszenz mit polygonaler Begrenzung, flacher perlmutterartiger Oberfläche. Starke Beteiligung der Oberschenkel, große konfluierte Herde über den Kniescheiben. Patient wird seit einem halben Jahr beobachtet; an den unbehandelten Stellen ist, wie erwähnt, keine Veränderung eingetreten. Die Hände wurden 2×15' der künstlichen Höhensonne ausgesetzt; nach 2 Monaten eine deutliche Abflachung der Herde am Handrücken. Haut etwas weicher, in der Kälte roter Farbenton zyanotisch.

Histologie: Im Verlaufe des letzten Halbjahres der Erkrankung wurden ca. 10 Effloreszenzen zur histologischen Untersuchung gebracht. Den Knötchen entsprechend ziemlich gut abgegrenzte Herde, die ihren Sitz vorwiegend in der Cutis propria haben mit zarten Ausläufern gegen die Subkutis und die Regio subpapillaris. Der Papillarkörper selbst ist nur noch mit der letzten Ausstrahlung des Prozesses beteiligt. Dementsprechend zeigt die Epidermis keinerlei auffallende Veränderung. Die Retezapfen sind weder verbreitert noch verschmälert; entsprechend die Papillen von normaler Höhe (Fig. 2).

Das Wesen des Prozesses besteht in dem Auftreten von Fibroblasten zwischen den ursprünglichen Bündeln der Cutis propria, die vielleicht in ganz geringem Maße verbreitert sind. Damit einhergeht am Rande der Effloreszenz eine mäßige Rundzelleninfiltration, die aber nirgends so dicht ist, daß sie wie ein Mantel den eigentlichen Krankheitsherd umgeben würde. In manchen Effloreszenzen ist sie überhaupt nur ganz gering angedeutet, und exsudative Elemente sind in ihr schwer mit Sicherheit nachweisbar. Der Prozeß lokalisiert sich in der Regel um einen Follikel, welcher die klinisch sichtbare zentrale Delle abgibt. Die Kerne der Fibroblasten, die in vermehrter Zahl am Rande der alten Kutisbündel auftreten, sind groß, elliptisch bläschenförmig, das Protoplasma wird reichlich und färbt sich mit Methylgrünpyronin deutlich rot. Durch Zunahme des Protoplasmas werden die Zellen gestreckt, begrenzen wie lange Fäden das Kollagen, worauf die Zelle in eine folgende etc. übergeht; sternförmige Fibroblasten umgreifen mit ihren Fortsätzen die Kutisbündel, so daß dieselben am Querschnitt von einem pyroninroten Protoplasmasaum umgeben sind. Wie in der Längsachse kommt es auch in der Querachse zu einer Vermehrung der Fibroblastenkerne, so daß alsbald zwischen die alten Kutisbündel Herde junger Bindegewebszellen geschoben erscheinen, welche das Kollagen und Elastin zwar bei Seite schieben, es aber in keiner der untersuchten Effloreszenzen zum Schwinden bringen. Gleichzeitig mit den Fibroblasten treten als zweite Zellgattung reichliche Mastzellen auf. In Bezug auf letztere ergibt sich nun eine Differenz, je nachdem man die Schnitte mit wässerigen Farben oder so färbt, daß die wässerige Farbe die basophil-metachromatische Substanz nicht aufzulösen im stande ist, was bei Färbung des Schnittes im Paraffin über verdünnter Farblösung der Fall ist. In letzterem Falle finden sich auch reichlich freie Mastzellengranula; auch am Protoplasma der Fibroblasten haften feinste metachromatische Körnchen; beide färben sich mit Methylgrünpyronin rostbraun, mit Rongalit violettblau. Färbt man den Schnitt in gewöhnlicher Weise nach Entfernung



des Paraffins am Objektträger, so nimmt mit der längeren Einwirkung der wässerigen Farbe die Menge der basophilen Substanz rasch ab. Wird der Schnitt (im Paraffin) auf Wasser gefärbt, so erscheint die Umgebung der Fibroblasten deutlich von neuen Bindegewebsfibrillen umgeben. In allen Färbungen zeigen sowohl die alten wie die neuen Bindegewebsfibrillen selbst eine deutliche basophile Metachromasie. Anläßlich Untersuchungen über die Mastzellengranula konnte gezeigt werden, daß basophile Substanz von den Mastzellen an die Umgebung abgegeben werden kann und es wäre die naheliegendste Erklärung obiger Veränderungen die, daß basophile Substanz aus den Mastzellen sich auf oder in den Fibroblasten und längs der jungen Fibrillen niederschlägt, gleichzeitig aber die Fasern auch selbst noch inbibiert, worauf ihre diffuse Metachromasie zurückzuführen wäre.

Im nächsten, etwas älteren Stadium sind diese Niederschläge nicht mehr so ausgesprochen, dagegen sind in der Umgebung der Fibroblasten deutliche zarte Bindegewebsfibrillen bis zur Dicke feiner elastischer Fasern aufgetreten; auch sie zeigen noch deutliche Metachromasie, während die Zahl der freien Mastzellengranula und auch die Zahl der Mastzellen selbst abgenommen hat. Die jungen Fibrillen drängen die alten kollagenen und elastischen Fasern noch etwas mehr zur Seite, aber zu einem Verschwinden derselben kommt es, wie schon erwähnt, nicht. Die Elastinfärbung und die Färbung nach van Gieson zeigt im ganzen Herd kollagene und elastische Fasern. In jungen Effloreszenzen um manche Gefäße reichlichere Zellansammlung. Keine Plasmazellen, reichlicher Lipoidgehalt der Kapillarendothelien über den Herden, was auf herabgesetzte Zirkulation hinweist.

Das Wesen des Prozesses besteht somit in dem Auftreten von jungen Fibroblasten und Fibrillen zwischen dem alten Bindegewebe, in dem Auftreten von reichlichen Mastzellen, welche anscheinend ihre basophile Substanz an die Umgebung abgeben. Das alte Kollagen und Elastin ist nur zur Seite gedrängt, aber nirgends verdrängt; die



Rundzelleninfiltration ist sehr gering und kommt für das Wesen des Prozesses nicht in Betracht. Über der Effloreszenz keine Veränderung in den Papillen und in der Epidermis, keine Abflachung, keine Atrophie (Fig. 2).

Trotz der Dauer von einem Jahr liegt noch immer ein Prozeß in der Anbildung oder auf der Höhe der Entwicklung vor. Ob von diesem Stadium aus eine Rückbildung zum Normalen erfolgt, oder ob es durch weitere Entwicklung jungen Bindegewebes zu einer Verdrängung des alten Kollagens und Elastins und dann zur Atrophie kommt, kann heute nicht angegeben werden; wir werden darüber seinerzeit berichten, wenn bei den Effloreszenzen eine Veränderung erfolgt ist. Trotz der klinischen Übereinstimmung mit manchen als Lichen sclerosus beschriebenen Fällen, ergeben sich im gegenwärtigen Zeitpunkt hauptsächlich aus folgendem Grund Schwierigkeiten des Vergleiches. In allen Fällen werden atrophische Erscheinungen beschrieben, aus den wenigsten Beschreibungen geht aber deutlich hervor, wie die Atrophie zu stande kam. Obigen histologischen Ablauf konnten wir in keiner Beschreibung wieder finden, woraus aber in keiner Weise ein neues Krankheitsbild abgeleitet werden soll. Soviel kann schon heute gesagt werden, daß die Erkrankung weder klinisch noch histologisch mit Lichen ruber planus zu identifizieren ist. Es fehlt die plane Oberfläche, die polygonale Begrenzung, der Perlmutterglanz, histologisch das Zellinfiltrat im Papillarkörper und die charakteristische Mitbeteiligung der Epidermis.

Eher ließen sich verwandte Züge mit Sklerodermie herausfinden. Wir hatten gleichzeitig Gelegenheit einen frischen Fall von universeller Sklerodermie, die während des Krieges bei einem Soldaten (Schrapnellfeuer?) aufgetreten war, zu untersuchen. Die Haut, besonders des Gesichtes und des Oberkörpers, war von typischer sklerodermatischer Beschaffenheit, verdickt, nicht faltbar, hart sich anfühlend, an den Konvexitäten leicht glänzend; dabei war aber überall das Relief erhalten.

Mimische Versteinerung des Gesichtes, Bewegungs-

behinderung in den Armen und Beinen. Abflachung der Atmung.

Aus dem histologischen Bild könnte als übereinstimmend erwähnt werden die Streckung der Bindegewebszellen, derart, daß deren lang ausgezogenes Protoplasma fadenartig die kollagenen Bündel begleitet (Pyroninfärbung). Zahlreiche Mastzellen mit reichlicher Ausstreuung basophiler metachromatischer Granula über die Umgebung (Färbung des Schnittes im Paraffin auf der Farblösung). Vollständig verschieden war das Verhalten des Kollagens. Es lag hier eine enorme Verbreiterung der kollagenen aber auch eine Verdickung der elastischen Fasern vor; erstere auch in das Fettgewebe sich fortsetzend. Weiters fehlte hier die auffallende Vermehrung der Fibroblasten, die Entwicklung neuer Bindegewebsfibrillen und die metachromatische Färbung des Bindegewebes. Erblickt man das Wesen der Sklerodermie in der Verdickung und Verbreiterung der alten kollagenen Fasern, in der Kollagenhypertrophie, so geht es nicht an, damit ohneweiters einen Prozeß zu identifizieren, bei welchem es zur Bildung von neuem fibrillären Bindegewebe kommt. Die Tatsache, daß im Kratzeffekt Effloreszenzen auftreten, daß lokal unterempfindliche Stellen ausgespart bleiben, spricht nicht schon für Verwandtschaft mit Lichen planus oder Sklerodermie da sie sich ja auch bei Psoriasis acuta u. a. findet.

Es wäre somit der Befund klinisch und histologisch als Lichen sclerosus zu charakterisieren und der Ausgang des sich langsam abspielenden Prozesses abzuwarten.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXXIV ist dem Texte zu entnehmen.

---

und 62 Tafeln

Begründet von H. Auspitz und F. J. Pick

Originale.

Archiv
für
Dermatologie und Syphilis.

herausgegeben von

J. Jadassohn, Breslau und W. Pick, Wien.



CXXIV. BAND, 4. HEFT.
Mit achtundzwanzig Tafeln.

Wien und Leipzig.
Wilhelm Braumüller,
k. k. Universitäts-Verlagsbuchhandlung (G. m. b. H.).
1918.

Januar 1918.



Inhalt.

Vom Archiv für Dermatologie und Syphilis erscheinen jährlich 2—3 Bände zum Preise von je M. 40.— = K 48.—. Der Originalteil erscheint in zwangloser Folge, der Referatenteil allmonatlich in Heften von wechselndem Umfang. 72 Bogen bilden einen Band. Kostspielige Tafeln werden einem Bogen gleich berechnet.

In allen Redaktionsangelegenheiten wolle man sich an Geheimrat Jadassohn (Breslau XVI, Maxstrasse I) oder Privatdozent Dr. Walther Pick (Wien I., Plankengasse 6) wenden.

Die im Archiv erscheinenden Tafeln werden auch in losen Exemplaren für Projektionszwecke zum Preise von 10—20 Pf. pro Tafel im Abonnement abgegeben. Bestellungen durch die Verlagshandlung Wilhelm Braumüller, Wien VIII., Wickenburggasse 13.



Absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Von Dr. **A. Brauer** (Danzig),
leitender Arzt der Hautabteilung sowie des Röntgen- und Lichtinstituts des Festungslazaretts Danzig.

(Hiezu Taf. XXXV—LI.)

Die Vortäuschung von Krankheitszuständen oder ihre künstliche Erzeugung dienen Hysterischen und Psychopathen dazu, die Aufmerksamkeit ihrer Umgebung auf sich zu lenken, ihr Mitleid zu erregen, sie zu zwingen, sich mit ihnen zu beschäftigen und sich den Reiz zu verschaffen, sie und den Arzt zum besten zu halten und zu betrügen. Vielleicht folgen manche dieser Individuen auch einem schwer unterdrückbaren Antrieb, dem sie infolge ungenügender Hemmungen willfahren. Viel häufiger jedoch sollen sie geistig, wenn auch nicht moralisch gesunden Personen das Mittel sein, ihnen unberechtigte Vorteile zu verschaffen, sie vor unangenehm empfundenen Verbindlichkeiten zu schützen oder sie aus einer unerwünschten Lebenslage zu befreien. Beide Gruppen von Simulanten verfahren bei der Wahl des Krankheitsbildes stets so, wie ihre Bildung, ihre Intelligenz, die ihrem Verhalten zugrunde liegende Absicht und die zur Verfügung stehenden Mittel es sie als am zweckdienlichsten erscheinen lassen.

Das gilt auch für die künstlich erzeugten Dermatosen. Wer in erster Linie die Aufmerksamkeit auf sich ziehen will, wird diesen Zweck um so besser erreichen, je seltsamer und wunderbarer die Hautaffektion ist, die er vorzeigen kann, je mehr sie aus dem Rahmen des Gewohnten herausfällt und je weniger sie erklärlich erscheint. Die



Möglichkeit, aufsteigenden Verdacht durch raffinierte Geschicklichkeit zu beseitigen, wird als besonders erwünschte angenehme Sensation empfunden. Die Lokalisation der Hautaffektion ist hier nicht von großer Wichtigkeit, wenn auch Gesicht und Hände, also Stellen, die besonders sichtbar sind, sowie die Brüste und Umgegend der Genitalien wegen der oft krankhaften Sexualität dieser Personen zweifellos bevorzugt werden, aber gerade die Ausbreitung der Hauterscheinungen, die Entstehung an den verschiedensten Körperstellen dienen dazu, ihr Leiden als besonders beachtenswert und wichtig erscheinen zu lassen.

Ebenso zweckbewußt geht die zweite Gruppe vor. Diesen Personen muß sehr daran liegen, jedes Aufsehen zu vermeiden, damit kein Verdacht aufkommen kann. Je häufiger, je banaler das Hautleiden ist, das sie befallen hat, je näher seine Ursache zu liegen scheint und je weniger die Art desselben die Beschäftigung mit ihm nahelegt, um so eher können sie damit rechnen, in ihrer vorgetäuschten Krankheit das geeignete Mittel zur Verfolgung ihrer Ziele zu finden. Nur wenn der Erfolg solche Leute übermütig gemacht hat, oder wenn das künstlich erzeugte, an sich nicht erhebliche Leiden wegen gar zu langen Bestehens verdächtig erscheinen könnte, entschließen sie sich — weil besondere Umstände auch besondere Mittel erfordern — gelegentlich zu den Arbeitsmethoden der ersten Gruppe und es treten dann auch hier so absonderliche Erscheinungsformen auf, wie wir sie dort gelegentlich beobachten können. Die Lokalisation ist bei dieser Gruppe meist nicht gleichgültig. Je nach der der Täuschung zugrunde liegenden Absicht macht die Hautkrankheit den einen untauglich, eine oder beide Hände zu gebrauchen, den anderen macht sie durch den Sitz an den Beinen unfähig zu gehen oder richtet sich sonst nach seinen Wünschen.

In den Augen der Simulanten hat die Haut als Objekt ihrer Bestrebungen vor anderen Organen viele offensichtliche Vorzüge. Das kommt einmal von der Mannigfaltigkeit und Einfachheit der Mittel, die Hautveränderungen hervor-

rufen können, z. B. mechanische Werkzeuge bis zum Fingernagel oder einer harten Hautstelle, die zum Reiben benutzt wird, Wärme in Form der Flamme, heißer Flüssigkeiten oder erhitzter fester Körper, Ätzmittel aller Art. Sodann von der Leichtigkeit, mit der die verschiedensten krankhaften Zustände vom Erythem und der Quaddel angefangen bis zur Gewebsnekrose sich herstellen lassen, von der meist verhältnismäßig geringen Schmerzempfindung, die solche Einwirkungen auslösen, von der Gewißheit, damit als krank betrachtet zu werden und von der fast immer wieder wenigstens funktionelle Restitution bringenden Heilung, die den Fälscher vor dauernder Schädigung bewahrt.

Und doch stellt sich der Simulant eine schwere, meist unerfüllbare Aufgabe. Er muß mit der Art der vorzutäuschenden Hautkrankheit, ihrem Aussehen, ihrem Verlauf und den Bedingungen, unter denen sie entsteht, nicht minder vertraut sein, als mit der Wirkungsweise des von ihm benutzten Mittels und zudem eine große Handfertigkeit besitzen, Voraussetzungen, die kaum jemals vorhanden sind und daher notwendig zu einem Mißerfolg führen müssen. In der Tat ist es wenigstens für den Dermatologen meist außerordentlich leicht, die spontan entstandenen von den sie imitierenden artefiziellen Dermatosen zu unterscheiden. Nicht anders ist es bei den auf psychopathischer Grundlage entstandenen, auf Nachbildung eines bekannten Krankheitsbildes verzichtenden artefiziellen Hauterkrankungen. Trotzdem ist es hier den Fälschern gelegentlich gelungen, selbst erfahrene Dermatologen zu täuschen, die die Eigenart mancher dieser Kunstprodukte neben ihrer Gutgläubigkeit dazu verführt hat, an spontane Krankheitsbilder zu glauben. Die Geschichte des sog. Pemphigus hystericus und der Chromhidrose verzeichnet außer manchen richtigen Beobachtungen ganz zweifellos eine große Menge von Opfern ihrer Patienten. Ebenso verhält es sich mit der erst kürzlich (1911) unter dem Namen Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica beschriebenen Dermatose, einem Krankheitsbild, das mir schon vor der ersten Beschreibung durch



Matzenauer und **Polland** in 2 Fällen bekannt war.[1]) Trotzdem diese Dermatose den Stempel des Artefaktes an der Stirn trägt, haben sich doch mehrere Dermatologen für ihre Spontaneität eingesetzt, ja sogar recht weitgehende Folgerungen an sie geknüpft, die mit dem von **Rasch**[2]) geführten Nachweis, daß es sich hier wenigstens in den typischen Fällen um eine im Ausland seit 40 Jahren bekannte, längst entlarvte artefizielle Krankheit handelt, in sich zusammenfallen.

Daß trotz der meist nicht schwierigen Diagnose, die die künstlich erzeugten Dermatosen bieten, noch zahlreiche Fälle unerkannt bleiben, konnte ich auf der hiesigen Hautabteilung feststellen. Denn bei keinem dieser meist mehr oder weniger lange in anderen Lazaretten vorbehandelten Fälle war das weiten ärztlichen Kreisen unbekannte Krankheitsbild richtig gewertet worden. Ich will deshalb unter Verzicht auf Wiedergabe des ganzen Materials nur die wichtigsten Eigentümlichkeiten dieser Dermatosen hervorheben. Vorausschicken möchte ich, daß dem Soldaten zumal in einer Zeit, in der die Schlachten „mit den Beinen" gewonnen werden, naturgemäß **Unterschenkel und Füße** als gegebenes Feld für seine Betätigung erscheinen müssen. Beingeschwüre sind allen bekannt, ihre lange Dauer, ja ihre Unheilbarkeit mag vielen ein Dogma sein, auch wissen sie, daß so mancher wegen dieses Leidens als kriegsverwendungsunfähig zurückgewiesen wurde. Wer Geschwüre an den Beinen hat, ist sicher, von dem anstrengenden Fußdienst befreit zu werden, ja er kann ins Revier, ins Lazarett kommen und wenn auch dort das Übel nicht weichen will, darf er darauf rechnen, als untauglich entlassen zu werden. Es zeigte sich, daß, abgesehen von unabsichtlich verursachten Verätzungen an den Händen, die bei unvorsichtiger Manipulation mit den Ätzmitteln entstanden waren, den Fälscher nur ihm sehr gewichtig erscheinende Gründe bestimmen können, von dieser beliebten Lokalisation abzu-

---

[1]) Je ein Fall aus der **Kieler** Universitätsklinik für Hautkrankheiten und aus der Praxis von Prof. **Galewsky** in Dresden.

[2]) Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. CXXI, H. 1. 1915.

weichen, nämlich wenn er glaubt, daß eine früher durch einen Unfall oder eine Kriegsverletzung betroffene Körpergegend gleichsam als locus minoris resistentiae unverdächtiger erscheinen müsse. Dazu gehören viele Fälle, bei denen alte Narben angeblich wieder aufgebrochen sind.

Schälen wir aus den Krankheitsbildern der absichtlich erzeugten Dermatosen das für die Beurteilung Wesentliche, das Besondere dieser Fälle Kennzeichnende heraus, so finden wir, daß etwas Fundamentales sie von den spontanen Hautleiden trennt. Jede spontan entstandene Krankheit hat in Bezug auf ihre Ursache, die Bedingungen, die ihre Entstehung ermöglichen, ihre Erscheinungen bestimmen und ihren Verlauf kennzeichnen, etwas Logisches, Natürliches, gewissermaßen innerlich Berechtigtes. Vorgeschichte, Aussehen und Verlauf der absichtlich erzeugten Hautkrankheiten dagegen lassen auf den ersten Blick diese innere Logik vermissen. Sie erscheinen als völlig unmotivierte, durch die gewöhnlichen Krankheitsursachen nicht bedingte, unerklärliche Krankheitszustände Erst die Erkenntnis, daß wir es mit Kunstprodukten zu tun haben, liefert uns den Schlüssel zu ihrem Verständnis, entkleidet sie des Gesetzwidrigen, des Unnatürlichen und stellt das scheinbar in der Luft Schwebende auf die feste Grundlage der Erfahrungstatsachen.

Auffallen müssen schon die Angaben der Kranken selbst. Es ist merkwürdig, daß, wenn ein Unfall als Ursache ihrer Hautkrankheit zugegeben wird, dieser Unfall sich einzustellen pflegt, wenn der Kranke die Aufforderung erhält, sich beim Militär zu stellen, oder daß der Unfall während des Urlaubs und zwar fast gesetzmäßig am Schlusse desselben eintritt, wie überhaupt diese Dermatosen eine eigentümliche Neigung verraten, im Urlaub mit Rückfällen oder Verschlimmerungen zu reagieren.

Es fällt auf, daß früher durch Unfall betroffene Körperstellen eine besondere Neigung verraten, wiederholt durch Unfälle zu leiden. Ist eine Körpergegend einmal von



einem Unfall befallen worden, so bildet sie einen Lieblingssitz für diese Art von Dermatosen.

Allerdings kann sich bei Prüfung der früheren Krankenblätter die Merkwürdigkeit herausstellen, daß der das Hautleiden angeblich verursachende Unfall gar nicht an Ort und Stelle, sondern fern von dem Sitz der Dermatose angegriffen hat. Der Platzwechsel des Leidens erfolgt oft erst erhebliche Zeit nach dem Unfall.

Eine andere merkwürdige Eigenschaft dieser Dermatosen ist die oft Tage, Wochen, ja Jahre betragende Latenzzeit zwischen Trauma und Ausbruch der Hauterscheinungen.

Dann zeigen die angeblich die Verletzung hervorrufenden Körper die eigentümliche Fähigkeit, Wirkungen hervorzubringen, wie sie es sonst nicht vermögen, z. B. girlandenartige Blasenbildung durch einen Stoß, große Wunden durch Scheuern der Hose, tiefreichende Mumifikationen der Haut und des Unterhautzellgewebes durch Stiefeldruck oder durch einen Fall u. dgl.

Die meisten Kranken jedoch leugnen eine äußere Ursache. Ihr Leiden soll entweder durch die Tatsache, daß sie an dieser Stelle oder in deren Nähe früher eine Wunde hatten, erklärt werden, oder es soll eine durch Erkältung zugezogene „rheumatische“, eine familiäre oder, was meist angegeben wird, eine ihnen unbekannte Ursache haben, durch „Selbstentzündung“ entstanden sein.

Aus den Krankengeschichten erfährt man gelegentlich nicht nur, daß anfänglich anscheinend harmlose Hautaffektionen ohne ersichtlichen Grund mit der Zeit einen immer bösartigeren Charakter annehmen, sondern auch, daß statt eines lange bestehenden Geschwürs oder einer alten Wunde plötzlich mehrere vorhanden sind. Schon die Verlegung von einem Lazarett in ein anderes genügt bisweilen, um diesen merkwürdigen Einfluß auf das Leiden auszuüben. Dieser Vorgang kann sich mit einem Erinnerungsdefekt kombinieren, so daß der Betreffende angibt, er habe von Anfang an mehrere Wunden gehabt. Einen ähnlich ungünstigen Einfluß vermag die Reise ins Feld auszuüben, so

daß schon die Bahnfahrt dahin Rückfälle erzeugen kann. Ein Mann, der mehrmals diese unheilvolle Wirkung einer nur zweistündigen Reise an sich erfahren hatte, erklärte: „Mein Bein verträgt die Bahnfahrt nicht."

Doch nicht nur die Vorgeschichte, auch der Befund gibt Rätsel auf. Wir sehen, daß anscheinend *ex vacuo Erscheinungen auftreten, die bei anderen Menschen an gewisse Voraussetzungen gebunden sind.* Chronische Unterschenkelgeschwüre finden sich, von konstitutionellen Ursachen (meist Syphilis und Tuberkulose) abgesehen, nur bei Leuten, die an Stauungszuständen in den Beinen leiden. Hier fehlen die Stauungen, diese Leute sind weder herz-, noch leber- oder nierenkrank, sie haben meist auch keine Andeutung von Krampfadern, keine Plattfüße oder andere oft zu Stauungen führende Krankheiten. Finden wir gelegentlich Stauungen, so sind sie nicht die Ursache, sondern ausschließlich die Folge ihres Hautleidens und verschwinden mit der Heilung ihrer Dermatosen, vorausgesetzt, daß nicht dauernde tiefgreifende Schädigungen, z. B. tiefe oder ausgedehnte zirkuläre Narbenbildungen zurückbleiben, die ihrerseits die Stauung unterhalten. Oder wir finden bei den an Stauung Leidenden verräterische Einschnürungsringe am Oberschenkel oder Oberarm, die eine andere Ursache ihres Ödems verraten. Fast stets sucht man auch vergeblich nach einer Infektion, einer Pyodermie oder einem chronischen Ekzem, die den ungünstigen Heilungsverlauf erklären könnten.

Weiter ist auffallend, daß von den drei sichtbaren Stadien jeder Hautaffektion, der Entwicklung, dem Höhepunkt und der Rückbildung fast niemals das erste wahrnehmbar ist. *Selbst wenn der Kranke sehr früh zur Beobachtung kommt, finden wir meist schon das Bild auf seinem Höhestadium vor.* Jedenfalls geht die Entwicklung dieser Dermatosen perakut und schubweise vor sich, ihre Rückbildung dagegen chronisch. Diese Eigentümlichkeit verleiht diesen Dermatosen zusammen mit der meist zu beobachtenden Stereotypie der Erscheinungen eine gewisse, aber unverkennbare



Dürftigkeit. Die Stereotypie ist die Folge davon, daß der Fälscher bei seiner Arbeit das gleiche Mittel immer wieder und in der gleichen Weise zu benutzen pflegt, woraus natürlich in ihrem Charakter sehr ähnliche Läsionen hervorgehen müssen.

Noch Eines muß auffallen, die innere Ähnlichkeit, die alle diese Krankheitsbilder verbindet. Es muß Wunder nehmen, daß von der großen Skala von Läsionen, die selbst unter Vernachlässigung der alimentären und der Arzneiexantheme artefiziell entstehen können, hier nur so wenige Typen, eigentlich nur Blasen und Nekrosen bzw. Geschwüre auftreten. Das dürfte aber nur daher kommen, daß leichtere Formen wie Erytheme, Quaddeln und Dermatitiden als untaugliche Mittel zur Rechtfertigung eines längeren Lazarettaufenthaltes oder der Dienstunfähigkeit erscheinen müssen. Die wenigen, die anscheinend absichtlich — nicht zufällig wie manche andere — eine Dermatitis erzeugt hatten, hatten sie sicher nur als Adjuvans gedacht, die Hauptwirkung sollte auch hier zweifellos den meist gleichzeitig vorhandenen Geschwüren zufallen.

Merkwürdig ist die oft scharfe, geradlinige Begrenzung dieser Hauterscheinungen, die zur Bildung von unmöglich natürlich bedingten geometrischen Figuren (Vierecken usw.) führt oder ihre ebenfalls unnatürliche bizarre Gestalt, die sie von vornherein verdächtig erscheinen läßt, oft nicht minder die Lokalisation der Erkrankung am Körper und der Einzelerscheinungen zu einander, die die allgemeinen Regeln nicht respektieren. Fast immer liegen die Effloreszenzen im Bereich der Hände, allerdings ist bei Zuhilfenahme von Werkzeugen keine Körpergegend unerreichbar. Sehr beliebt sind Sammeleffloreszenzen, die aus einzelnen rundlichen Defekten bestehen. Meist ist die Entstehung eines solchen Gesamtherdes aus Einzeleffloreszenzen durch die polyzyklische Begrenzung und durch teilweise erhaltene schmale Hautbrücken zwischen den einzelnen Defekten oder durch ihre verschiedene Tiefe noch gut erkennbar.

In anderen Fällen findet eine Vereinigung nicht statt. Die Läsionen sind dann — bisweilen in Gruppen — in annähernd gleichen Zwischenräumen angeordnet, was der ganzen Affektion etwas schachbrettartiges gibt. Diese Gesetzmäßigkeit kann soweit gehen, daß man bei einem solchen Individuum mit ziemlicher Sicherheit voraussagen kann, wo sich ein neuer Herd etablieren wird, vorausgesetzt natürlich, daß man die Handlungsfreiheit des Betreffenden nicht unterbindet. Bei manchen Personen erkennt man besonders distalwärts von einer größeren Effloreszenz nach abwärts verlaufende Entzündungsbezirke, Blasen oder Ulzerationen, die durch ihre Gestalt dem Beobachter den Gedanken an eine Entstehung durch herabrinnende Flüssigkeit geradezu aufdrängen. Manche Ätzschorfe, die bis tief ins Unterhautzellgewebe reichende Gewebsnekrosen darstellen, lassen oft bis zu ihrer Abstoßung noch die Follikel und die Hautfelderung deutlich erkennen und sind noch von festhaftenden Haaren besetzt. Bisweilen lassen verätzte Hautstellen in den ersten Tagen nur eine leichte Abhebung der Oberhaut erkennen und erwecken dadurch den Eindruck recht harmloser ganz oberflächlicher Affektionen. Erst nach einigen Tagen erkennt man, daß es sich um tiefreichende Nekrosen handelt. Andere durch Wasserverdunstung schmutzigbraun gefärbte uncharakteristische trockene Ätzschorfe nehmen unter der Einwirkung von feuchten Umschlägen oder Salbenverbänden wieder eine charakteristische intensiv gelbe Farbe an.

Eine Tatsache, die wir sonst nirgends beobachten können, ist der nicht selten hochgradig akut entzündliche Charakter solcher Dermatosen mit lokaler Temperaturerhöhung, frischer Rötung, frisch entzündlicher Schwellung und oft heftiger Druck- und Schmerzempfindlichkeit bei Affektionen, die angeblich mehrere Jahre alt sind, wie überhaupt die meist angegebene Chronizität der Erscheinungen häufig in erstaunlichem Gegensatz zu dem frischen und verhältnismäßig unbedeutenden Anblick steht, den sie darbietet. Störungen des Gesamtorganismus, wie

sie mehr oder minder bei Pemphigus oder pemphigoiden Erkrankungen vorkommen, fehlen bei solchen an bullösen Eruptionen leidenden Personen ebenso regelmäßig, wie irgendwelche lokale Prodromalerscheinungen vermißt werden. Es sei denn, daß die Wunde der Ausgangspunkt einer Wundinfektion wird. Nicht minder pflegen Veränderungen zu fehlen, wie sie ein lange bestehendes Hautleiden in der Umgebung meist hervorruft. Alle klinischen Zeichen deuten meist trotz der behaupteten Hartnäckigkeit und Bösartigkeit auf die Gutartigkeit des Prozesses hin, die die besten Heilungsaussichten verspricht. In der Tat ist bei entsprechender Fürsorge der plötzliche Umschwung in der Heilungstendenz bei diesen viele Monate, ja jahrelang in den verschiedensten Lazaretten vergeblich behandelten Kranken die erstaunlichste Eigenschaft ihrer Krankheit. Der Arzt braucht nur neuen Schädigungen vorzubeugen und in überraschend kurzer Zeit ist die bisher jeder Behandlungsmethode unzugängliche Krankheit geheilt, was um so beachtenswerter ist, als die Behandlung die denkbar einfachste ist, sie darf getrost auf jede besondere Geschicklichkeit verzichten. Allerdings gibt es hiervon natürliche Ausnahmen, die durch den Umfang der Zerstörungen und ihren Sitz bedingt sind, z. B. zirkulär den Unterschenkel umgebende Wundflächen oder große bis fast auf die Tibia reichende Gewebsverluste, wie ich sie in einem Falle fand. Aber auch hier trat nach Anlegung von Gipsverbänden verhältnismäßig schnell Heilung ein.

Unterläßt man, diese Dermatosen durch feste Okklusivverbände zu schützen, so wird man meist nach kurzer Beobachtungszeit Verschlimmerungen erleben. Diese zeigen sich höchst selten durch eine gleichmäßige Vergrößerung der vorhandenen Effloreszenzen, sondern fast immer durch Apposition oder sogar Superposition. Vergrößert sich ein vorhandenes Geschwür, so kann es das in der Weise tun, daß es an einer Stelle „über Nacht" eine erhebliche Vergrößerung aufweist, während es sich an den übrigen Teilen des Randes ungestört konzentrisch ver-

kleinert. Eine sehr charakteristische Eigentümlichkeit dieser Dermatosen ist die, daß derartige Verschlimmerungen ganz gesetzmäßig eintreten, wenn sie nahezu abgeheilt sind, kurz vor der beabsichtigten Entlassung des Kranken.

Nur erwähnt soll werden, daß 90 % der hier beobachteten Fälle Angehörige eines gewissen Volksstammes sind und der ländlichen Bevölkerung Westpreußens entstammen, sowie daß sich vier Brüderpaare unter ihnen befanden, deren Dermatosen eine ganz besonders enge Verwandtschaft in Lokalisation, Charakter und Verlauf nicht verleugnen konnten. Bezeichnenderweise fühlten sich zwei Brüderpaare anfangs bewogen, jede Verwandtschaft zu bestreiten. Man könnte demnach sagen, daß diese Dermatosen endemisch und familiär auftreten können.

Betrachtet man jede Eigentümlichkeit dieser Hautkrankheiten für sich, so ist das Gekünstelte, ja Unsinnige an ihr unverkennbar. Alle Eigenschaften zusammengenommen tun dar, daß auch der Unsinn der simulierten, eine Karikatur der echten bildenden Hauterkrankungen seine Methode hat, eine Methode, die zu ihrer Entlarvung durchaus ausreicht.

Bei richtiger Wertung des Befundes lassen sich Fehldiagnosen, wie sie hier gelegentlich gestellt wurden (z. B. Herpes zoster, neurotrophische Hauterscheinungen. Pemphigus chronicus, tuberkulöse Geschwüre, Pernionen, Epitheliom) mit Sicherheit vermeiden. Vor allem ist vor der Annahme eines Herpes neuroticus zu warnen. Denn die Angaben und Klagen der Leute entsprechen ebenso wie ihre Hauterscheinungen und deren Verlauf nicht selten Krankheitsbildern, wie Polland[1]) sie kürzlich unter diesem Sammelnamen zusammengefaßt hat. Es ist hier nicht der Ort, an der Hand der dort gegebenen Krankenberichte und der Hypothesen die Berechtigung der Aufstellung einer derartigen Krankheit überhaupt zu erörtern. Es soll nur darauf hingewiesen werden, daß die nötige Skepsis ihr gegenüber in unseren Fällen diese Annahme abgelehnt und damit die

[1]) Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. CXXIII, H. 4. 1916.



Prognose ganz gesetzmäßig der Willkür der Kranken entwunden hat.

Auf ein Geständnis darf man natürlich nicht rechnen, und nur in verhältnismäßig wenigen Fällen wird man das corpus delicti oder Reste desselben auf der Haut, im Anzug oder in den mitgebrachten Paketen vorfinden. Bisweilen finden sich Teilchen von reizenden Pflastern, Bestandteile von pflanzlichen oder tierischen Reizmitteln, Flecke oder Schorfe auf der Haut, in denen chemisch oder mikroskopisch der Nachweis des verwandten Ätzmittels geführt werden kann. Gewisse Merkmale können auf gewisse Substanzen hinweisen, z. B. verursachen rauchende Salzsäure und Salpetersäure gelbe Schorfe, ätzende Pflanzen meist weißliche Schorfe, Schwefelsäure durch Verkohlung schwarze Schorfe. Laugen verursachen oft anfangs weißliche schmierige, bisweilen recht tief reichende Schorfe. Aber die Zahl der chemisch wirkenden Mittel ist so groß, und die Art ihrer Wirkung verhältnismäßig so wenig grundsätzlich verschieden, daß man von vornherein nur sehr selten ein bestimmtes Mittel anschuldigen kann. Die Art der Anwendung der Ätzmittel ist verschieden. Stärker wirkende Mittel verätzen die Haut sobald sie mit ihr in Berührung kommen, andere können ihre Wirkung erst unter dem Okklusivverband entfalten.

Da die Diagnose meist auf den ersten Blick gestellt ist, empfiehlt es sich, die Kleider und mitgebrachten Sachen des zur Aufnahme kommenden Kranken sofort in Gegenwart des Arztes untersuchen zu lassen. Alle nur irgendwie verdächtigen Flüssigkeiten und Salben müssen eingezogen werden und sind chemisch zu untersuchen. Daneben habe ich kleine Salbenmengen in Tetrachlorkohlenstoff aufgelöst und die oft dabei als kleine Pünktchen frei werdenden korpuskulären Teilchen unter dem Mikroskop nicht so selten als Bestandteile von spanischen Fliegen (von Flügeln, Flügeldecken, Fühlern usw.) nachweisen können. In zweifelhaften Fällen kann man das biologische Experiment machen und kleine Hautstellen mit dem zu untersuchenden Mittel behandeln.

Bei den Simulanten konnten u. a. beschlagnahmt werden: Spanisches Fliegenpflaster, konzentrierte Essigsäure, rohe rauchende Salzsäure, rohe Schwefelsäure, rauchende Salpetersäure, Karbolsäure, Ätzkalk, kaustisches Alkali, Lysol, Blätter vom Hahnenfuß, Samen und Stengel von Brennessel, Kautabak. Es dürften dies wohl auch, abgesehen von den hier anscheinend wenig beliebten pflanzlichen Mitteln, die hauptsächlichsten Vertreter der in Frage kommenden Ätzmittel sein. Auch das bekannte Putzmittel Sidol wurde wegen seines Ammoniakgehaltes von den Fälschern mit Erfolg benutzt. In einem Falle war erhitzter Siegellack zur Erzeugung von Blasen und Geschwüren benutzt worden. Einmal fand sich Jodoform, das sich der Betreffende mit einem einer Tätowiernadel ähnlichen Instrument in die Haut eingeführt hatte in Unkenntnis über die Unzweckmäßigkeit dieses Verfahrens. Einem Mann wurde in je einem Papierbeutel metallisches Quecksilber sowie eine amalgamierte Silbermünze abgenommen. Er hatte durch Aufbinden der in Quecksilber getauchten Münze auf die Haut ein Abfließen des Metalles von der Haut zu verhindern gewußt und dadurch eine Dermatitis mit Geschwürsbildung erzeugt. Bei einem anderen, der außerdem ein ganzes Arsenal von spanischem Fliegenpflaster bei sich trug, wurde ein graues Pulver gefunden, das sich als einem Pferde ausgekämmter, mit Haaren untermischter Staub erwies, in dem sich zahlreiche lebende Milben befanden. Es mag dahingestellt bleiben, ob er dies Pulver, wie er angab, als Mittel gegen Läuse und Flöhe gebrauchen oder wie in manchen Gegenden üblich, als stark wirkendes hautreizendes „Juckpulver" verwenden wollte, oder ob er hoffte, bei sich gelegentlich zur Abwechselung die Pferderäude zu erzeugen. In diesem Falle hätte er allerdings seinen Zweck nicht erreicht, da sich die Milben nicht als Exemplare der allein auf den Menschen übertragbaren Sarcoptes communis erwiesen. Man sieht, auch auf diesem Gebiet gelingt der Erfindungsgabe Einzelner eine originelle Betätigung.

Schwierig, oft unmöglich ist die Diagnose, wenn die Haut auf die Insulte — oder eine un-



geeignete Behandlung — mit Ekzem reagiert oder wenn sich sekundär eine Infektion einstellt. Dann können diese Folgeerscheinungen derartig das Bild beherrschen, daß das Artefakt als solches nicht mehr erkannt werden kann, ja sie können dann sogar das Geschwür befähigen, sich ohne künstliche Nachhilfe zu vergrößern. Gelegentlich gelingt es aber, nach Abheilung der sekundären Erscheinungen auch solche Fälle noch zu entlarven. Wünschenswert ist, daß die Leute möglichst frühzeitig und möglichst unvorbehandelt vorgeführt werden. Denn die Diagnose ist natürlich am leichtesten, wenn die Dermatose frisch und unverändert ist.

Durch den Befund allein läßt sich natürlich auch die künstliche Erzeugung echter Hauterkrankungen nicht feststellen. Es handelt sich da in der Hauptsache um ansteckende Dermatosen, die sich die Fälscher durch Verreiben von infektiösem Material von an Pyodermie, Trichophytie usw. leidenden Personen — oder auch Tieren — in die Haut zuziehen. Auch Autoinokulation kommt vor und ist von mir einmal beobachtet worden.

Von russischen Ärzten hörte ich, daß die künstliche Erzeugung von Favus ein beliebtes Mittel waffenscheuer Wehrpflichtiger in manchen Gegenden Rußlands ist. Ganze Dörfer, in denen diese Mykose unter den jungen Männern endemisch war, konnten erst dadurch saniert werden, daß die Leute trotz des Favus zum Militär eingezogen wurden. Auch an die Möglichkeit, daß jemand eine ihm bekannte Idiosynkrasie gegen gewisse Speisen oder Medikamente zur Befreiung vom Militärdienst benutzt, muß gedacht werden. In der Tat sind alimentäre Exantheme zu diesem Zweck absichtlich erzeugt worden. Fallot hat zwei derartige Fälle beobachtet.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei manchen Leuten mit Krampfadern. Absichtlich unzweckmäßiges Verhalten solcher Personen kann, auch ohne daß erhebliche lokale Eingriffe nötig sind, die Entstehung von Geschwüren begünstigen und ihre Heilung hinausschieben oder verhindern. Es wird da stets Fälle geben, die gegen ihren Willen nicht

dem Heere erhalten werden können, obgleich sie an sich durchaus Dienst tun könnten, wenn sie nur wollten.

Manche Leute wählen nicht die Haut allein zu ihrem Betätigungsfeld, sondern ziehen noch andere Organe zur Unterstützung heran. So hatten zwei von ihnen bei sich gleichzeitig eine Konjunktivitis erzeugt, ein dritter wußte durch Einführung kleiner Korkstückchen in die Tiefe des Ohres einen längst ausgeheilten Mittelohrkatarrh wieder hervorzurufen. Auch bei diesen Leiden brachte erst der feste Okklusivverband schnelle Heilung.

Den naheliegenden Gedanken, daß alle unsere Fälle auf eine oder einige wenige Quellen zurückgehen, die womöglich gewerbsmäßig diese Dermatosen erzeugen, möchte ich nicht nur wegen der Beschlagnahmung von Ätzmitteln bei vielen von ihnen ablehnen. Seit jeher haben die Heere aller Nationen, von denen des alten Griechenland und Rom angefangen[1]) — besonders aber seit Einführung der allgemeinen Wehrpflicht — derartige Simulanten beherbergt, und zwar nicht etwa nur zu Kriegszeiten. Auch einer unserer Fälle erfreute sich wegen eines nicht einmal beim Militär erlittenen Unfalls seit 13 Jahren einer Rente, deren Voraussetzung eigentlich ohne jede Behandlung unter dem Gipsverband in etwa 3 Wochen dahinschwand. Bei einer stattlichen Reihe anderer dieser Fälle besteht Gewißheit, bei anderen hochgradiger Verdacht, sich seiner Zeit durch künstlich zugezogene Hauterkrankungen der aktiven Dienstzeit entzogen zu haben. Daß in Kriegszeiten die Zahl solcher Personen zunimmt, ist ja nicht verwunderlich. Da werden viele unabhängig von einander auf den gleichen, ja naheliegenden Gedanken kommen, wenn auch gewiß die Möglichkeit oder Wahrscheinlichkeit nicht bestritten werden soll, daß bei manchen eine Belehrung und Beratung stattgefunden hat. Nur so ist z. B. das vorwiegend endemische

[1]) Der erste Arzt, der die simulierten Krankheiten zum Gegenstand einer wissenschaftlichen Abhandlung machte, Galen: *Πῶς δεῖ ἐξελέγχειν τοὺς προσποιουμένους νοσεῖν*, schildert bereits derartige Krankheiten der Haut, die sich nach bald zwei Jahrtausenden noch des Vertrauens ihrer Erzeuger erfreuen und die, was nicht minder eigenartig berührt, ihnen tatsächlich noch heute die gleichen Dienste wie im Altertum leisten.

Vorkommen erklärlich, sowie daß allein aus einem kleinen Dorf 4 mit einander nicht verwandte Fälle stammten.

Geistig sind unsere Leute zwar meist nicht sehr intelligent, aber bis auf einen, der ausgesprochene Hysterie zeigte (also ein Fall von fälschlich sog. „hysterischer Gangrän") und einige andere, die einzelne hysterische Symptome aufwiesen, gesund. Verantwortlich sind auch die Hysteriker für ihre Artefakte, falls nicht ein so hoher Intelligenzdefekt vorliegt, daß ihre freie Willensbestimmung ausgeschlossen werden kann, oder sie im hysterischen Dämmerzustand handeln, was wohl immer feststellbar ist und hier nicht zutraf.

Die Behandlung ist denkbar einfach. Bei größeren stark sezernierenden Wunden oder größeren Nekrosen gelten die allgemeinen Behandlungsvorschriften. Empfehlenswert sind feuchte Umschläge zur Beschleunigung der Abstoßung nekrotisierter Gewebsteile. Läßt die Sekretion nach oder hat man es mit geringfügigeren Läsionen zu tun, genügt ein durch einen festen Okklusivverband geschützter Borsalbenverband. Stärker wirkende Mittel sind fast immer schädlich. So einfach die Behandlung an sich ist, so schwierig ist es oft, den Heilungsprozeß vor böswilligen Störungen durch die Kranken zu sichern. Stärkebinden haben sich zu diesem Zweck im allgemeinen als unzureichend erwiesen, da sie meist zu wenig fest sind, um gegen Schlag und Stoß zu schützen. So fand sich mehrmals Blut in den Verbänden über den Effloreszenzen, oder die über den Wunden bereits neu gebildete Haut war durch Blut blasig abgehoben. Selbst der Gipsverband war gelegentlich über der Wundstelle eingebeult und weich im Gegensatz zum übrigen Verband. Sind der Fuß oder die Knöchelgegend befallen, so ist der ganze Fuß in den Verband hineinzubeziehen. Bei Unterschenkelaffektionen soll der feste Verband bis über die Mitte des Oberschenkels gehen, damit dem Individuum die Möglichkeit genommen oder doch erschwert wird, durch Drehbewegungen des ganzen Verbandes den Heilungsprozeß zu stören, auch darf die Polsterung nicht zu dick sein, da sonst die Wunde

für von den Verbandenden aus eingeführte Instrumente zugänglich ist.

Wichtig ist es zwar, den Simulanten nicht darüber im Zweifel zu lassen, daß man über die Entstehung seines Hautleidens durchaus Bescheid weiß. Aber meine Erwartung, daß Rückfälle nicht vorkommen würden bei den entlarvten und mit Strafe bedrohten Simulanten, wenigstens solange sie gewärtigen müssen, von dem gleichen Arzt behandelt zu werden, hat sich nicht in allen Fällen bestätigt. Denn trotzdem haben einige dieser Leute schon auf meiner Abteilung ihre Versuche wieder aufgenommen und zwei Fälle, bei denen allerdings anfangs die Diagnose nicht mit Sicherheit gestellt werden konnte, sind neuerdings mit Rezidiven zur Behandlung gekommen. Bei der Entlassung aus dem Lazarett ist stets der Truppenarzt zu verständigen, damit er ferner auf den Mann achtet.

Vielleicht würde Bestrafung und Veröffentlichung des Urteils im Nachrichtenteil der Provinzblätter durch Prophylaxe wesentlich zur Bekämpfung des Übels beitragen, zumal die Androhung der Strafverfolgung für den Wiederholungsfall sich bei nicht wenigen als unwirksam erwiesen hat. Eines dürfte jedoch aus unseren Fällen ohne weiteres hervorgehen: die angeblich an chronischen Geschwüren, besonders der Unterschenkel und Füße leidenden Personen dürfen nicht in den Lazaretten verstreut behandelt werden, eine Zentralisierung ist unbedingt erforderlich. Die Behandlung sollte ein Facharzt für Hautkrankheiten übernehmen. Das sollte nicht nur für Soldaten gelten, sondern für alle derartigen Wehrpflichtigen, die zur Musterung kommen oder sich durch ärztliches Zeugnis als bettlägerig ausweisen. Manchem unter ihnen war es ja gelungen, viele Monate lang, ja über ein Jahr hinaus wegen seiner Geschwüre zurückgestellt zu werden und es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß auch jetzt noch eine große Anzahl dieser Leute bisher noch nicht eingezogen worden ist. Auch alle im Revier behandelten Kranken sollten gleich nach ihrem Zugang dieser Zentrale zur Begutachtung und weiteren Bestimmung

vorgeführt werden. Besondere Sorgfalt ist natürlich bei Rentenverfahren geboten. Weiter müßte an solchen Geschwüren leidenden Personen jeder Urlaub versagt werden. Fast jeder dieser Kranken hat, unterstützt durch behördliche Bescheinigungen, oftmals mehrere Wochen Urlaub erhalten und sich zum Schluß fast stets dem Arzt mit der angeblich durch die Arbeit oder irgendeine Gelegenheitsursache hervorgerufenen Verschlimmerung wieder vorgestellt. Diese Anordnungen sind durch den Chefarzt der Danziger Lazarette, Marinegeneraloberarzt Dr. Böse in Danzig bereits in die Tat umgesetzt worden und haben sich hier durchaus bewährt, ihre Übertragung aufs Reich dürfte die Zahl solcher Kranken schnell vermindern und das anscheinend seit Generationen in gewissen Bevölkerungskreisen wurzelnde Vertrauen in solche unwürdigen Machenschaften zerstören. Damit würden Maßnahmen getroffen werden, die auch noch im Frieden auf die zur Musterung kommenden Heerespflichtigen heilsam nachwirken würden.

Die hier gemachten Beobachtungen mögen dartun, daß wir es bei den künstlich erzeugten Hauterkrankungen nicht minder als bei den bereits vielmals während des Krieges eingehend geschilderten Hautleiden mit einer echten und, wie es leider scheint, nicht seltenen Kriegsdermatose zu tun haben, die eine weit größere Beachtung verdient, als sie bisher[1]) gefunden zu haben scheint.

Literatur.

Fallot, Untersuchung und Enthüllung der simulierten und verheimlichten Krankheiten in Beziehung auf Militärdienst. Ins Deutsche übersetzt und bearbeitet von Fleck. Weimar 1841. — Derblich, Simulierte Krankheiten der Wehrpflichtigen, Wien 1878. — Frölich,

[1]) In der mir zugänglichen Literatur fand ich nur in wenigen während des Krieges erschienenen Arbeiten nach Sichtung meines Materials Hinweise auf artefizielle Hauterkrankungen bei Heeresangehörigen: v. Crippa: Ein Beitrag zum Kapitel: Dermatologische Kriegserfahrungen. Archiv für Dermatologie und Syphilis, Bd. CXXIII, H. 2. 1916. Liebe: Charakteristisches künstlich erzeugtes Geschwür. Wiener klinische Wochenschrift Nr. 41. 1916. Habermann: Demonstration von Selbstverletzungen bei Hysterikern in der Bonner Hautklinik. Ref. Deutsche Med. Woch. Nr. 50. 1916. W. Pick: Über Simulation von Geschlechtskrankheiten. Mediz. Klinik. Nr. 6. 1917.

Vortäuschung von Krankheiten. Leipzig. Verlag G. G. Naumann. — Thibierge, Eruptions simulées. La Pratique Dermatologique. T. II. Paris 1901. — Ehrmann, Vergleichend-diagnostischer Atlas der Hautkrankheiten und der Syphilide. Jena 1912. — Darier. Grundriß der Dermatologie. Deutsche von Jadassohn ergänzte Ausgabe. 1913. — Weitere Literaturangaben finden sich bei Frölich: Militärmedizin. Braunschweig 1887 und in der oben von diesem Verfasser genannten Arbeit.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXXV—LI.

Fig. 1 u. 2. Scharf umschriebene Gangrän, teilweise mit Erhaltung des normalen Hautreliefs und der Haare.

1. G. Johann, 41 J., Landarbeiter. Angeblich Herbst 1916 auf einen Stein gefallen, dadurch eine wunde Stelle am l. Unterschenkel, die in den inzwischen vergangenen 3—4 Monaten ihr Aussehen nicht geändert habe.

19./I. 1917. An der Streckseite des l. Unterschenkels, 3 querfingerbreit über den Knöcheln, ist die Haut in einer Größe von 7 × 5 *cm* in einen scharf aber unregelmäßig begrenzten, schwärzlich-gelblichen, vollständig trockenen Schorf umgewandelt. Die Haut ist hier lederartig mumifiziert und unter das normale Niveau eingesunken. Man erkennt noch deutlich alle Hautporen in dem Schorf. Die Umgebung ist in unscharfer Begrenzung akut entzündlich gerötet. Fig. 1.

4./II. 1917. Nach Abstoßung der nekrotischen Haut resultiert eine tief bis ins Unterhautzellgewebe reichende Wunde. Normaler Heilungsverlauf.

2. S. Alexander, 41 J., Landwirt. Angeblich auf Weihnachtsurlaub 1915 Verletzung des linken Knies durch Fall von einem Wagen und des linken Fußes durch Stiefeldruck.

5./I.—9./V. 1916 Lazarettbehandlung wegen mit schwarzem Schorf bedeckter kleiner Wunden am l. Knie und einer über Fünfmarkstück großen Wunde mit Defekt der Kutis und Subkutis am inneren Knöchel des l. Fußes. Seither wegen mehrerer Rückfälle fast andauernd in Revierbehandlung. Am 18./XI. 1916 habe sich wieder ein Geschwür aus unbekannter Ursache gebildet.

23./XI. 1916. Heute krank gemeldet. An der Innenfläche des l. Unterschenkels, unmittelbar oberhalb des inneren Knöchels, eine etwa 4 × 6 *cm* große, auf der Unterlage schlecht verschiebliche Narbe, die teilweise schuppt. Nach oben und vorne, unmittelbar neben dieser Narbe findet sich eine scharf begrenzte, 3·8 × 3 *cm* große Wundfläche, die noch teilweise mit einem der Unterlage fest aufsitzenden, trockenen, schmutziggrüngrauen Schorf bedeckt ist. Die Umgebung ist völlig reaktionslos. Fig. 2.

22./XII. 1916. Als geheilt und dienstfähig entlassen.

Fig. 3*a* u. *b*. Scheinbar einheitliche, aus multiplen Defekten zusammengesetzte Effloreszenz.

3. W. Josef, 38 J., Landwirt. Mai 1915 auf Urlaub „Verbrennung" des l. Fußrückens, deshalb mehrere Monate in Lazarettbehandlung.



Angeblich 1./IX. 1916 kleine Blase über dem l. Fußgelenk bemerkt, die wohl durch Stiefeldruck entstanden sei. Wegen Verschlimmerung am 12./IX. 1916 krank gemeldet.

15./IX. 1916. Am l. Fußrücken eine ziemlich oberflächliche, 9 *cm* im Durchmesser messende Narbe. Im Bereich dieser Narbe ist die Haut von einer 6 × 4 *cm* großen, polyzyklisch begrenzten Blase, die an einer Stelle eingerissen ist, bedeckt. Die Umgebung ist völlig normal. Fig. 3*a*.

16./IX. 1916. Die Blasendecke wird entfernt. Man erkennt jetzt deutlich, daß die Effloreszenz durch Vereinigung von 8 rundlichen Einzeleffloreszenzen entstanden ist. Es finden sich etwa pfennigstückgroße, mit fibrinösem Belag bedeckte Stellen, die z. T. miteinander verschmolzen, z. T. aber durch erhaltene Hautstreifen getrennt sind. Fig. 3*b*.

Normaler Heilungsverlauf unter Gipsverbänden. Am beabsichtigten Entlassungstag Rückfall, dann unter Gipsverbänden wieder prompte Heilung.

Fig. 4*a* u. *b*. Veränderungen eines Ätzschorfes in den ersten Tagen nach der Verätzung.

4. C. Anton, 36 J., Landarbeiter.

25./VI. 1915 wegen einer angeblich durch Stiefeldruck verursachten handtellergroßen, mit serösem Inhalt gefüllten Blase am rechten Fußrücken ins Lazarett. Nach 2 Monaten entlassen. Seither wegen häufig rezidivierender Unterschenkel- und Fußgeschwüre, die meist durch Unfälle entstanden seien, fast andauernd Revierbehandlung.

29./I. 1917. An beiden Unterschenkeln und Fußrücken mehrere Wundflächen und Narben und z. T. scharflinig begrenzte viereckige Pigmentationen. Über der Mitte der r. Wade eine 4 × 1·5—2·5 *cm* große Stelle, wo die Haut in unregelmäßiger, aber scharfliniger Begrenzung, z. T. in Form einer flachen weißlichen Oberhautlamelle abgehoben, z. T. mit einem der Unterlage fest aufsitzenden gelblich-bräunlichen Schorf bedeckt ist. Den Übergang zwischen abgehobener Oberhaut und der einen etwa 1/2 *cm* breiten entzündlichen Hof bildenden Umgebung stellt eine 1 *mm* breite intensiv rote Linie dar. Die Affektion erweckt den Eindruck einer recht oberflächlichen Läsion. Fig. 4*a*.

2./II. 1917. Der Schorf ist jetzt lederartig fest, mehrere Millimeter dick, von intensiv gelber Farbe und sitzt der Unterlage fest auf. Auf dem Schorf noch festsitzende Haare. Deutliche Demarkation. Fig. 4*b*.

Heilung nach Abstoßung des Schorfes unter Granulation.

Fig. 5*a* u. *b*. Geschwürsvergrößerung durch Apposition,

Fig. 5*c*. Rezidiv des gleichen Geschwürs.

5. P. Leo, 42 J., Dachdecker.

Juni 1916 angeblich durch Scheuern der Hose auf einem Marsch handtellergroße, schwärzlichgrün verfärbte, gangränöse Stelle mit scharfen zackigen Rändern in der Mitte des r. Unterschenkels außen. Seither Lazarettbehandlung.

19./IX. 1916. An der Außenseite des r. Unterschenkels eine 12 × 6 *cm* große Narbe, die in ihrer Mitte eine 4·4 × 2 *cm* große granulierende Wundfläche zeigt. Fig. 5*a*.



20./IX. 1916. Bei dem bisher nicht mit Schutzverbänden verbundenen P. zeigte sich vorzüglicher Heilungsverlauf. Das Geschwür hatte sich bis auf eine Größe von 3·4 × 1·7 *cm* verkleinert. Heute erscheint P. mit einem neuen Hautdefekt, der sich halbmondförmig dem alten am äußeren Rande anlehnt, in der Weise, daß noch ein schmaler normaler Hautstreifen von $^3/_4$ *cm* Länge zwischen neuer und alter Wundfläche vorhanden ist. Der Geschwürsboden ist frischrot, näßt stark. Die Begrenzung ist völlig scharf, die Umgebung ist völlig reaktionslos. Das Geschwür ist jetzt 4·4 × 2·2 *cm* groß. Fig. 5 *b*.

5./XII. 1916. Als geheilt und k. v. entlassen.

24./II. 1917. P., der bis heute Dienst gemacht hat, erhält Nachricht, daß er ins Feld solle. Am gleichen Tage, angeblich ohne ihm bekannte Ursache, Rückfall.

26./II. 1917 krank gemeldet. Inmitten der alten Narbe 6 × 3·5 *cm* großer, mit schwarzem Schorf bedeckter, tiefgehender Defekt. Entzündliche Schwellung der Umgebung des Geschwürs. Fig. 5 *c*.

Fig. 6 *a* u. *b*. Geschwürsvergrößerung durch Superposition.

6. S. Leo, 28 J., Landwirt.

16./VII. 1916. Entlassung nach 9 monatiger Lazarettbehandlung wegen eines oberflächlichen, fast handtellergroßen Geschwürs an der l. Wade, das von selbst entstanden sei und seit 3 Jahren bestanden habe. Damals Verdacht auf artefizielle Entstehung. September 1916 Revierbehandlung wegen zweier Geschwüre am rechten Unterschenkel. S. gibt an, sich an einem Wagen vor etwa 5 Jahren am rechten Unterschenkel gestoßen zu haben. Damals habe er keine Geschwüre bekommen, aber er habe eine harte Stelle in der Haut zurückbehalten, die ihm häufig Beschwerden gemacht habe. Diese Stelle sei jetzt ohne ihm bekannte Veranlassung aufgebrochen. Schon während des ersten Lazarettaufenthalts habe er einem Kameraden diese Stelle gezeigt und ihm gesagt, daß er möglicherweise an dieser Stelle wieder ein Geschwür bekommen könne.

Nach einigen Tagen Dienst Verschlimmerung des einen noch nicht völlig geheilten Geschwürs.

22./IX. 1916. In der Mitte des rechten Unterschenkels außen inmitten normaler Haut eine fingernagelgroße, leicht eingesunkene, ziemlich frische Narbe. Von dieser Narbe durch eine schmale Hautbrücke getrennt, eine 2·2 × 2 *cm* große Narbe, die in der Mitte eine fingernagelgroße granulierende Stelle aufweist. Eine frische, nicht ganz rundliche flache Ulzeration von 2 × 1·5 *cm* Größe bedeckt mit dem oberen Drittel die genannte in Heilung begriffene Wunde, mit dem unteren Zweidrittel erstreckt sie sich weiter nach unten. Die frische Ulzeration zeigt gelblichen, fibrinösen Belag, sondert klares Sekret ab und ist mit einem unscharf begrenzten, $^1/_2$—$1^1/_2$ *cm* breiten, frisch entzündlichen Hof umgeben. Fig. 6 *a*.

28./IX. 1916. Die Wunde hat sich in die 2 zeitlich getrennten Wunden aufgelöst.

1./X. 1916. Konzentrische Verkleinerung der oberen alten Wund-



fläche. Mit Epithel bedeckte Granulationen im unteren frischen Defekt. Fig 6 *b*. Normaler Heilungsverlauf.

Der Bruder des P. wurde gleichfalls wegen absichtlich erzeugter Geschwüre behandelt.

Fig. 7 *a*, *b* u. *c* Heilungsverlauf chronischer artefizieller Geschwüre unter dem Gipsverband.

7. S. Felix, 42 J., Landwirt.

Vor $8^1/_2$ Jahren Verletzung des l. Zeigefingers durch Unfall. Die Wunde sei nach der Heilung bei der Arbeit häufig wieder aufgebrochen. Anfang Februar 1916 Aufbruch der Wunde, angeblich durch Gewehrexerzieren. Seither Revier- und Lazarettbehandlung.

4./III. 1916. 3 × 2 *cm* große, schmierig belegte, stark sezernierende Wunde an der Radialseite des Grundgliedes des l. Zeigefingers.

1./IV. 1916. Nach Verlegung in ein anderes Lazarett zeigen sich außer dem einen Geschwür in der Nachbarschaft zwei weitere gleichgroße Geschwüre, alle mit Schorf bedeckt.

16./IX. 1916. Zustand seit 1./IV. 1916 unverändert: In der Gegend des Metakarpophalangealgelenkes des l. Zeigefingers an der Radialseite ein, an der Streckseite zwei etwa mandelgroße Geschwüre, die mit einem schmutzigbräunlichen festhaftenden Schorf bedeckt sind. Die Oberhaut ist an den Rändern der Geschwüre teilweise in Form eines 2—3 *mm* breiten, weißlichen Kragens abgehoben und läßt auf Druck stellenweise eine geringe Menge seröser Flüssigkeit herausfließen. Die Umgebung ist ziemlich akut entzündlich geschwollen, fühlt sich heiß an und ist selbst bei leichter Berührung sehr empfindlich. An Beuge- und Radialseite des l. Zeigefingers eine strichförmige unregelmäßige Narbe. Die Röntgenaufnahme läßt außer einer leichten Atrophie normale Knochenverhältnisse erkennen. Fig. 7 *a*. Gipsverband.

27./IX. 1916. In der vergangenen Woche haben sich die Schorfe abgestoßen, gute Granulationen. Beginnende Verkleinerung. Fig. 7 *b*.

27./X. 1916. Wunden geheilt. Fig. 7 *c*.

Fig. 8. Artefizielle Dermatitis, teilweise mit oberflächlicher Ulzeration.

8. F. Josef, 31 J., Arbeiter.

Am 31./I. 1917 habe ihn ein Pferd gegen den äußeren Knöchel des rechten Fußes getreten, 2 Tage darauf habe sich ohne weitere Veranlassung ein Ausschlag am r. Unterschenkel eingestellt.

5./II. 1917. An der Außenfläche des r. Unterschenkels ist die Haut in scharfer Begrenzung in einer Größe von $15 \times 8^1/_2$ *cm* bräunlichrot verfärbt und stellenweise in Gestalt einer schlaffen Blase abgehoben. Unter der Oberhaut klares Serum, das an einzelnen Stellen aus kleinen Einrissen hervorsickert. Die Entzündung ist nicht überall gleichmäßig stark ausgeprägt. Die stärksten Veränderungen finden sich in einem geradlinig begrenzten, quer verlaufenden Bezirk von $8^1/_2$ *cm* Breite und 5 *cm* Höhe. 6 *cm* oberhalb des entzündeten Hautbezirkes ein quer verlaufender, gut 8 *cm* langer Streifen, der aus einzelnen $^1/_2$—1 *cm* langen,



parallel zu einander gestellten strichförmigen Exkorationen bzw. Krüstchen besteht. Fig. 8.

Außerdem ist die Haut an den Fingerbeeren des l. Zeige- und Mittelfingers sowie fast die ganze Haut des linken Daumens in einen oberflächlichen, teilweise trockenen dunkelbraunen, teilweise feuchten, weißlichen Ätzschorf umgewandelt. Heilung in 3 Wochen.

Fig. 9—13. Unbeabsichtigte Veränderungen in der Umgebung absichtlich erzeugter Ulzerationen.

9. D. Josef, 30 J., Landwirt.

Juli 1916 auf Urlaub angeblich Hufschlagverletzung am linken Unterschenkel, seither nur Arbeitsdienst.

14./IX. 1916. Auf Urlaub angeblich über einen Stein gefallen, dadurch sei die früher durch den Hufschlag verursachte Wunde wieder aufgebrochen.

19./IX. 1916. Am Übergang vom mittleren zum unteren Drittel des l. Unterschenkels, über dem Schienbein, ein $3^3/_4 \times 3$ *cm* großer, scharf begrenzter Hautdefekt, der z. T. frischrot aussieht, z. T. leicht fibrinösen Belag zeigt. Unterhalb dieses Substanzverlustes und mit ihm in 1 *cm* Breite in Zusammenhang stehend, findet sich eine teilweise eingetrocknete Blase von $3^1/_2$ *cm* Länge und 1—2 *cm* Breite. Der größte Teil dieser Blase ist durch eine schmale, nur leicht gerötete, im übrigen aber normale Hautbrücke von der Wunde getrennt. An dem vorderen Rand wird die Wunde gleichfalls durch eine in Eintrocknung begriffene Blase fortgesetzt, die auch hier teilweise durch eine $^1/_2$ *cm* breite, gesunde Hautbrücke vom Geschwür getrennt wird. Wunde und Blase sind von einem unscharf begrenzten, etwa 3 *cm* breiten, entzündlichen Hof umgeben Fig. 9. Normaler Heilungsverlauf.

10. M. Leo, 41 J., Landwirt. Leidet angeblich seit 17 Jahren an Unterschenkelgeschwüren.

16./X. 1915. Drei Tage nach Entsendung ins Feld Lazarettbehandlung wegen einer Blase an der l. Fußsohle. Nach Heilung der Blase Wunden am l. Unterschenkel.

3./I. 1916. Geheilt entlassen.

Seit 23./II. 1916 wieder Revier- und Lazarettbehandlung, weil die Wunden wieder aufgebrochen seien. Wunde auch am rechten Fußrücken.

5./X. 1916. Als ungeheilt in die Heimat entlassen.

3./XI. 1916. An der Außenfläche des l. Unterschenkels, in Höhe der Wade, ein von oben nach unten verlaufender, $6 \times 1-2{\cdot}5$ *cm* großer, unregelmäßig gestalteter, aber scharflinig begrenzter, ziemlich oberflächlicher Hautdefekt, der an seinem vorderen Rande noch deutlich einen etwa 3 *mm* breiten Rest einer ursprünglich vorhandenen Blasendecke aufweist. Vom unteren Ende dieser Wundfläche verläuft ein teilweise ulzerierter, schwärzlich verfärbter, etwa 5 *cm* langer und 3 *mm* breiter Streifen verätzter Haut zu einem ganz frischen, unregelmäßig begrenzten, kleinhandtellergroßen, teilweise ulzerierten Entzündungsbezirk an der Innenseite des Unterschenkels. Fig. 10.

Außerdem an beiden Fußrücken und am rechten Unterschenkel mehrere teilweise viereckige frische Wundflächen, die z. T. noch von Resten eines gelbbraunen Schorfes bedeckt sind. Durch mehrfache „Rückfälle" gestörter Heilungsverlauf.

11. K. Adolf, 26 J., Landwirt.

Angeblich 1910 überfahren, dadurch sei ein etwa 3 markstückgroßes Stück Haut am rechten Fußrücken abgerissen worden. Die Narbe sei, wenn er einen Stiefel getragen habe, häufig wieder aufgebrochen.

24./I. 1916. Verletzung der gleichen Stelle angeblich beim Bockspringen. Deshalb 6wöchige Lazarettbehandlung.

20./IV. 1916. Auf der Bahnfahrt ins Feld Rückfall des Leidens, deshalb wieder 6 Wochen Lazarettbehandlung.

22./VIII. 1916. Angeblich Rückfall durch Stiefeldruck, seither wieder Lazarettbehandlung.

29./XI. 1916. K. hinkt stark wegen angeblicher Schmerzen im r. Fuß. In der Mitte des r. Fußrückens ist die Haut in 5 Markstückgröße von einem schwärzlichbraunen Schorf bedeckt. Der Schorf zeigt nach außen einen Ausläufer in der Gestalt eines halbpfennigstückgroßen, durch eine schmale Schorfbrücke mit ihm in Verbindung stehenden Schorfes. Die Umgebung ist in etwa 1 *cm* Breite leicht entzündlich gerötet. Fig. 11*c*.

4./XII. 1916. Die Entzündung am Fußrücken ist bis auf ein länglich-rundes, kaum pfennigstückgroßes, granulierendes Geschwür geheilt. Fig. 11 *b*. Normaler Heilungsverlauf.

12. K. Josef, 22 J., Landwirt.

Angeblich vor seiner Einziehung zum Militär Verletzung des l. Fußrückens durch Hufschlag. Nach 3 Wochen Dienst sei das Geschwür ohne äußere Ursache wieder aufgebrochen.

Seit 10./VI. 1915 fast dauernd in Lazarettbehandlung.

28./VIII. 1916. Leichte Schwellung des l. Fußrückens vorne. Am l. Fußrücken über dem vorderen Teil der Mittelfußknochen II—IV ein 4 × 3 *cm* großes, scharf begrenztes, mit festhaftendem dicken schmutziggelben Schorf bedecktes Geschwür. Das Geschwür ist von einem nach außen und proximalwärts ganz scharflinig begrenzten, entzündlich geröteten Saum umgeben. Die Haut ist in der äußeren und proximalen Ecke dieses Saumes sowie an der äußeren Begrenzungslinie dunkel verfärbt und durch Fingerdruck leicht verschieblich. 7 Stunden nach der Einlieferung ist die Haut hier in Form einer schlaffen Blase abgehoben.

31./VIII. 1916. Der Schorf hat sich größtenteils abgestoßen. Längliche flache Blase in der Umgebung des Geschwürs, die nur an einer Stelle mit dem Geschwür verbunden, im übrigen durch einen schmalen, normalen Hautstreifen von ihm getrennt ist. Fig. 12. Schneller Heilungsverlauf.

13. v. B., August, 27 J., Landwirt.

Angeblich seit dem 13. Lebensjahr Geschwüre am l. Unterschenkel, die bisher noch niemals zur Heilung gekommen seien. Er sei deshalb

auch nicht Soldat geworden. Seit 28./X. 1915 vom Dienst befreit. Vom Lazarett aus mehrmals Heimatsurlaub, dadurch stets Verschlimmerung.

12./IX. 1916. Seit 2 Tagen aus dem Urlaub zurück. Keine Krampfadern, kein Plattfuß. Verstreut über den ganzen l. Unterschenkel zehn 1–3-Markstückgroße rundliche, bräunlich pigmentierte Stellen bzw. ziemlich oberflächliche Narben. Einige dieser Stellen zeigen von oben nach unten verlaufende Ausläufer. An der Innenfläche des Unterschenkels im oberen Drittel eine gut linsengroße, frischrote Wunde, die von einem $^1/_2$—$1^1/_4$ *cm* breiten Hof normaler Haut umgeben ist. Dieser normale Hautring ist wieder von einer ringförmigen 0·8—1 *cm* breiten, frischroten, ziemlich oberflächlichen Wunde umgeben, die sich nach unten in einem $2^1/_2$ *cm* breiten und 4 *cm* langen frischroten Bezirk fortsetzt, in welchem die Oberhaut fehlt. Reste derselben finden sich am Rande als leicht bräunlich verfärbte, abgehobene Lamelle. Weiter unterhalb und ein wenig nach den Seiten zu ist die Haut leicht bräunlichrot verfärbt, trocken, von erhöhtem Glanz und vergröberter Fältelung. Eine ähnliche, gleichfalls kokardenförmige, 5 *cm* lange und 4 *cm* breite Effloreszenz findet sich etwas nach hinten und unten von der beschriebenen. Auch hier erkennt man einen nach unten fortgesetzten Entzündungsbezirk. Etwas unterhalb der Mitte des Unterschenkels ein 3 × 1·5 *cm* großes, nierenförmiges, ziemlich tief reichendes Geschwür mit nach unten sich einige Zentimeter fortsetzendem, oberflächlichem Entzündungsbezirk. Eine weitere 2 × 1·5 *cm* große Effloreszenz 8 *cm* oberhalb des inneren Knöchels. Fig. 13. Normaler Heilungsverlauf.

Fig. 14 u. 15. Durch Essigsäurekompressen verursachte Verätzungen.

14. M. Walter, 31 J., Landwirt.

15./VIII.—4./X. 1916. Revier- und Lazarettbehandlung wegen angeblich durch das Marschieren entstandener Geschwüre am linken Knie.

7./X. 1916. Rückfall angeblich durch Ziehen eines Wagens.

11./X. 1916. An der Innenseite des l. Kniegelenks ein 9 × 8 *cm* großer Bezirk, in dem die Haut eine glatte pergamentartige trockene Oberfläche zeigt, die grobe Fältelung aufweist. Die Farbe ist schwärzlichbraun mit leichter durchscheinender Rötung. Am Rande ist dieser Herd mit spärlichen weißen Schuppen besetzt. Das untere Ende dieses Herdes wird von einer etwa 4 × 2 *cm* großen, teilweise von krustösen Auflagerungen bedeckten frischroten, leicht serös absondernden Ulzeration eingenommen. Fig. 14.

An der Außenseite des l. Knies ein analoger, 10 *cm* im Durchmesser messender Herd. Die Untersuchung der Sachen fördert 2 Flaschen mit konzentrierter Essigsäure zutage. M. gibt an, die Essigsäure zum Ansäuern der Krankenkost verwenden zu wollen. Heilung in 14 Tagen.

15. N. Friedrich, 31 J., Rangierer.

12./IX.—15./XI. 1916. Lazarett- und Revierbehandlung wegen einer auf Urlaub erworbenen Verbrennung 2. Grades am l. Fußrücken. Schon am 13./XI. 1916 sei durch „Selbstentzündung“ eine Wunde am rechten



Unterschenkel aufgetreten. Dem behandelnden Arzt habe er die Wunde nicht gezeigt, weil er gerne wieder Dienst habe machen wollen.

20./XI. 1916. An der Außen- und Hinterfläche eine scharfrandig begrenzte, nahezu viereckige Wundfläche von 9 × 8 *cm* Größe. In diesem Bezirk ist die Oberhaut teilweise durch klares gelbliches Serum abgehoben. Nahezu die ganze Stelle ist von einem teilweise nässenden, weißlich-gelben, teilweise eingetrockneten, lederartigen, schmutziggelben Schorf bedeckt. Keine Eiterung. Fig. 15. Normaler Heilungsverlauf.

Fig. 16. Durch spanisches Fliegenpflaster erzeugte Dermatitis und Ulzerationen.

16. G. Richard, 24 J., Tapezierer.

Seit 3./VII. 1916 mit 6 wöchiger Unterbrechung Lazarettbehandlung wegen Entzündungserscheinungen und Geschwürsbildung am rechten Fußrücken, die angeblich durch Stiefeldruck entstanden sind.

24./XI. 1916. Fast der ganze r. Fußrücken ist in einer Länge und Breite von 11 *cm* ziemlich akut entzündlich geschwollen und gerötet und in der Mitte mit einer 5 × 2 *cm* großen, unregelmäßig gestalteten, von der Unterlage z. T. leicht abziehbaren Schuppenlamelle bedeckt. Innerhalb dieses entzündeten Bezirkes finden sich ein rundlicher und mehrere ganz unregelmäßig begrenzte Hautdefekte, die bis in die Lederhaut gehen. Fig. 16.

Bei der Untersuchung der Sachen des G. wird ein etwa 8 × 5 *cm* großes Stück Billrotbattist gefunden, das in etwa 3-Markstückgröße dick mit spanischer Fliegenpaste bestrichen ist. G. gibt an, dieses Pflaster vor 4 Wochen zur Behandlung eines Mitessers hinter dem l. Ohr benutzt zu haben. Heilung in 16 Tagen.

Der Bruder des G. wurde wegen des gleichen Leidens am anderen Fußrücken nach etwa 9 monatiger Lazarettbehandlung als ungeheilt in die Heimat beurlaubt. Heilung zu Hause in 2—3 Wochen auf die Nachricht von der Entlarvung des Bruders. Nach Heilung ähneln die Narben an den Fußrücken der Brüder einander völlig in Größe, Begrenzung und Aussehen.

Fig. 17. Salzsäureverätzung.

17. W. Johann, 28 J., Landwirt.

Auf Urlaub angeblich Verschlimmerung wunder Stellen am linken Unterschenkel, die er schon einige Tage vor dem Urlaub bemerkt habe. Ursache angeblich unbekannt.

17./I. 1917. An der Vorder- und Außenfläche des linken Unterschenkels, unmittelbar oberhalb des Knöchels, ist die Haut in einer Ausdehnung von etwa 10 *cm* Breite und 6 *cm* Höhe entzündlich gerötet und mit unregelmäßig begrenzten Blasen und festhaftenden, teilweise unter dem normalen Hautniveau liegenden, trockenen, schwärzlichen Schorfen bedeckt. Die flachen Blasen enthalten trübe Flüssigkeit. Fig. 17.

In den Sachen des W. werden 2 Flaschen beschlagnahmt, die Karbolwasser enthalten sollen, das er zum Einreiben gegen Rheumatis-

mus gebraucht habe. Die Untersuchung ergibt rauchende Salzsäure. Normaler Heilungsverlauf.

Fig. 18. Dermatitis und Ulzerationen durch Quecksilber.

18. G. Johann, 39 J., Landwirt.

Seit Mitte September 1916 Geschwüre am rechten Unterschenkel, angeblich als Folge eines Falles vom Wagen. Das Rad sei über das Bein gegangen. Nach kurzer Lazarettbehandlung Rückfall.

26./I. 1917. Der größte Teil des rechten Unterschenkels, besonders Außen- und Vorderfläche, zeigen in unscharfer Begrenzung entzündete, leicht geschwollene und mit Schuppen bedeckte Haut. Inmitten dieses entzündeten Bezirkes finden sich außer mehreren kleineren Abschürfungen zwei etwa 2 Markstückgroße granulierende Wundflächen, die ein graues schmieriges Aussehen haben. Eine etwa 1 Markstück-große, ähnlich aussehende Wundfläche ist 2 Querfinger breit oberhalb des inneren Knöchels lokalisiert. Fig. 18.

Im Portemonnaie des G. wird ein schmutziger Papierbeutel gefunden, der 65 *g* Quecksilber enthält. Das Quecksilber habe er auf dem Wege zum Lazarett in einer Drogerie, die er nicht wieder finden würde, für 50 Pf. gekauft. (Wert s. Zt. 1.25 M.) Das Quecksilber solle zur Behandlung von Schweinerotlauf dienen. Seine Schweine hätten zwar noch nie Rotlauf gehabt und litten auch jetzt nicht daran, aber es wäre doch möglich, daß sie daran erkrankten. Außerdem wird im Portemonnaie ein zweiter Papierbeutel gefunden, der ein mit Quecksilber amalgamiertes 50 Pfennigstück enthält. Die Münze habe er in seiner Heimat von einem unbekannten Reisenden für 50 Pf. gekauft. Sie diene dazu, die Schärfe aus dem Quecksilber zu ziehen, damit die Haut sich nicht entzünde.

Fig. 19. Pseudopernionen.

19. D. Andreas, 30 J., Landwirt.

Oktober 1914, wenige Tage vor der Musterung, Verletzung der rechten großen Zehe, angeblich durch Unfall. Dezember 1914 angeblich Erfrierung der gleichen Zehe. Seither sei das Frostgeschwür niemals zur Heilung gekommen. Es seien später sogar neue Frostgeschwüre am Fußrücken und Unterschenkel aufgetreten.

5./X. 1915 zum Militär eingezogen. Seither andauernd Revier- und Lazarettbehandlung.

6./X. 1916. Leichte Schwellung des rechten Fußrückens. Über dem Grundglied der rechten Zehe eine 4 × 2 *cm* große, unregelmäßig gestaltete Wunde, die in der Mitte einen mandelkerngroßen gelben Schorf trägt. Eine gleichartige, gleichfalls noch Reste dieses Schorfes tragende Wundfläche nimmt die ganze Innenfläche der Zehe ein. An der anliegenden Fläche der zweiten Zehe findet sich ein kleineres derartiges Geschwür. Die Oberhaut hat sich auch an der Unter- und Außenfläche der zweiten Zehe sowie an der Berührungsfläche der dritten Zehe abgestoßen. Auch an der Unterfläche der großen Zehe und des Fußballens fehlt die Oberhaut



größtenteils. Die große Zehe ist im ganzen akut entzündlich gerötet und geschwollen. Fig. 19.

Außerdem am rechten Fußrücken und Unterschenkel vier bis fingernagelgroße, teilweise noch mit Blasenresten versehene, rundliche, nässende Stellen, sowie neun weitere, teilweise oder ganz vernarbte, gleichartige Effloreszenzen. Dem D. wird eine Blechschachtel mit einer schwärzlichen Salbe abgenommen, die angeblich zum Putzen dient. Mikroskopisch finden sich in ihr nach Auflösung des Fettes durch Tetrachlorkohlenstoff Bestandteile von spanischen Fliegen. Eine zweite, anfangs nicht beschlagnahmte Schachtel, die — auf Grund späterer Erfahrungen — Ätzkali mit Fettzusatz enthalten zu haben scheint, war bei einer späteren Untersuchung nicht mehr vorhanden.

Fig. 20 u. 21. Artefizielles Pemphigoid.

20. L., Landwirt.

Geschwürs- und Blasenbildung an beiden Beinen aus angeblich unbekannter Ursache. Nach vielmonatiger Lazarettbehandlung ungeheilt in die Heimat beurlaubt.

27./II. 1917. An symmetrischen Stellen beider Fußrücken liegen 10-Pfennig- bzw. 3 Markstück-große, von Resten einer Blasendecke umsäumte, nässende, frischrote Koriumflächen zutage. Ähnliche Veränderungen an der Innenfläche beider Unterschenkel, etwas oberhalb der Knöchel. Am rechten Unterschenkel finden sich in der Umgebung der nässenden Flächen mehrere unregelmäßig gestaltete, bis etwa bohnengroße, mit klarem Serum gefüllte, weißlich verfärbte Blasen. Femoraldrüsen beiderseits leicht geschwollen. Fig. 20.

21. K. Johann, 22 J., Landarbeiter.

Juli 1915 angeblich Schmerzen im linken Fuß durch einen Marsch. Seither ständig in Revier- und Lazarettbehandlung.

22./IX. 1915. Nachdem bisher nur eine Schwellung am Fuß bestand, sind jetzt mehrere 1 Markstück-große Blasen mit trübem, nicht eitrigem Inhalt auf dem Fußrücken entstanden. Nach völliger oder fast völliger Abheilung der Blasen treten in vielen Schüben stets wieder neue gleichartige Blasen an den früheren oder neuen Stellen des Fußrückens auf, angeblich unter heftigen Schmerzen; Diagnose wurde auf Pemphigus gestellt. Vielmonatige subkutane Arsenbehandlung.

21./VIII. 1916. Femininer Typus. Fettleibigkeit. Hoden kaum taubeneigroß. Innere Organe o. B. Oberschenkeldrüsen des l. Beines leicht vergrößert, druckempfindlich. Der l. Fuß zeigt besonders in der Knöchelgegend Weichteilschwellung. Am l. Fußrücken etwa 15 gut linsen- bis etwa 2 Markstück-große, völlig reizlose, z. T. depigmentierte Narben, die mit der umgebenden Haut verschieblich sind. 2 ähnliche, nur frischere Narben sind von leicht ablösbaren Schuppenkrusten bedeckt. 5 frischere Effloreszenzen stellen rundliche, flache Blasen mit dicker weißer Decke dar, alle fast pfennigstückgroß. Ihr spärlicher Inhalt bildet gelbliche, nicht eitrige Flüssigkeit. 2 bohnengroße Defekte zeigen gute Wundwärzchenbildung. In der Umgebung der Blasen teilweise leicht entzündliche

Veränderung. Die Effloreszenzen sind ziemlich regelmäßig, fast schachbrettartig über den Fußrücken verteilt. Fig. 21.

Durch einen Störungsversuch unterbrochener normaler Heilungsverlauf. Nach Heilung der Effloreszenzen Weichteilschwellung nicht ganz geschwunden. Der Lazarettaufenthalt wurde wegen Exazerbation eines alten Mittelohrkatarrhs um mehrere Wochen verlängert. Vom Ohrenarzt wurden zweimal Korkstücke aus der Tiefe des Ohres entfernt. Heilung erst nach durch Stärkebinden geschützten Kopfverbänden.

Fig. 22. Pseudoepitheliom.

22. v. L., Leo, 31 J., Landwirt.

November 1915 habe sich 2—3 Tage nach Lazarettbehandlung wegen Rheumatismus wohl durch Stiefeldruck eine harte Stelle am l. Fußrücken gebildet. Etwa 2 Wochen später habe er sich heißen Kaffee auf diese Stelle gespritzt, dadurch sei die Haut hier rot geworden und habe sich abgelöst. Seither Revier-, seit 2./XII. 1915 dauernd Lazarettbehandlung. Heilung wurde nicht erzielt. Diagnose seit April 1916 auf Epitheliom gestellt

28./X. 1916. In der Mitte des l. Fußrückens ein etwa 1-Markstückgroßes Geschwür, das leicht kraterförmig aufgeworfene, sich ziemlich hart anfühlende Hautränder besitzt und mit festhaftendem, fibrinösem Belag bedeckt ist. Das Geschwür ist mit dor Haut auf der Unterlage leicht verschieblich. Fig. 22. Heilung in 3 Wochen unter Gipsverbänden.

Fig. 23. Sog. Zoster hystericus.

23. O. Isidor, 26 J., Landwirt.

28./IX. 1914. Weichteilverletzung (Durchschuß) an der l. Schulter.

Seit 30./V. 1915 ununterbrochen Lazarettbehandlung wegen Geschwürsbildungen an der l. Brustseite und Schulter, sowie am l. Oberarm. Diagnose anfänglich auf Herpes zoster, später auf neurotrophische Geschwürsbildungen infolge der Schußverletzung gestellt.

10./IX. 1916. An der l. Brustseite zwischen Brustwärzchen und Schlüsselbein 6 mit meist trockenen gelblichbraunen oder schwärzlichen Krusten bedeckte unregelmäßig begrenzte Wundflächen. An der Außenfläche des l. Oberarms ein etwa 1 Markstück-großer von einem schwärzlichen Schorf bedeckter Substanzverlust, der von einem etwa $^3/_4$ *cm* breiten entzündlichen Saum umgeben ist. Bis zu 5 *cm* im Durchmesser messende, mehr oder minder oberflächliche rundliche oder unregelmäßig gestaltete Narben am l. Oberarm und an der l. Brustseite. Weitere Narben oder Pigmentationen in der l. oberen Schlüsselbeingrube. Fig. 23. Die neurologische Untersuchung ergibt: Herabsetzung der Schmerzempfindlichkeit am r. Oberarm, desgl. auf der l. Seite des Leibes, abschneidend mit der Mittellinie nach vorn und in der vorderen Achsellinie nach hinten. Nach unten geht diese Zone etwa bis zum Poupartschen Bande und nach oben reicht sie bis 3 querfingerbreit oberhalb des Rippenbogens. Erheblich herabgesetzter Lid-, Bindehaut- und Rachenreflex. Gesteigerte Kniesehnenreflexe. Fingerzittern. Lebhafte mechanische Muskelerregbarkeit.

Sehr lebhafter Dermographismus. Starke Schweißabsonderung am ganzen Körper. Außerdem hysterische Aphasie.

14./IX. 1916. Da in dem befallenen Gebiet heute Veränderungen vorhanden sind, die nur auf Reiben zurückgeführt werden können, erhält O. einen über Brust und Oberarm gehenden Stärkeschutzpanzer.

19./IX. 1916. Am Nacken inmitten einer quaddelartigen Schwellung eine halberbsengroße mit blutiger Flüssigkeit gefüllte Blase, die zweifellos durch Druck hervorgerufen ist. Bis an die Ohren reichender Gipspanzer.

3./X. 1916. Alle Wundflächen sind geheilt.

10./XII. 1916. Nachuntersuchung. Es sind inzwischen keinerlei Hauterscheinungen wieder aufgetreten. Später Entlassung als d. u. wegen der Hysterie.

Fig. 24. Artefizielle Geschwüre als familiäres Leiden bei einem Brüderpaar.

24. K. Johann, 25 J., 25. K. Wladislaus, 31 J., Landwirte, Brüder.

Die Brüder leiden angeblich seit Geburt an Geschwüren am r. bzw. l. Unterschenkel, die bisher niemals zur Heilung gekommen seien, sich im Gegenteil immer mehr verschlimmert hätten. Sie seien deshalb auch nicht Soldat geworden und auch während des Krieges stets zurückgestellt worden. Die Geschwüre entständen von selbst. Eine Ursache könnten sie sich nicht denken.

5./IX. 1916 zum Militär eingezogen, nach vierwöchiger Behandlung ungeheilt in die Heimat beurlaubt.

28./X. 1916. Fast der ganze r. bzw. l. Unterschenkel sind mit nichteitrigen Borken dicht besetzt. Nach ihrer Entfernung erkennt man, daß die Haut fast des ganzen Unterschenkels, besonders der Vorder- und Seitenflächen mit einzelnen parallel zueinander gestellten und sich teilweise berührenden, quer verlaufenden, 5—7 *cm* hohen und etwa 14 *cm* breiten, geradlinig begrenzten, viereckigen Narbenbändern oder granulierenden Wundflächen besetzt ist. Fig. 24 *a* u. *b*. Normaler Heilungsverlauf.

Durch Narbenzug bleiben die Unterschenkel auch nach Abheilung der Wunden dauernd geschwollen. Die Brüder konnten deshalb nicht als felddienstfähig entlassen werden.



Aus der k. k. deutschen dermatologischen Univ.-Klinik in Prag.
(Vorstand: Prof. Dr. K. Kreibich.)

Übertragungsversuche mit spitzem Kondylom.

Von Prof. Dr. **Ludwig Waelsch** (Prag).

Für die Entstehung der spitzen Kondylome sind bekanntlich verschiedene Ursachen verantwortlich gemacht worden.

Seitdem erkannt wurde, daß sie mit Lues nichts zu tun haben und auch nicht als eine Folgekrankheit der Gonorrhoe anzusehen sind, stehen sich eigentlich nur mehr zwei Anschauungen bezüglich ihrer Entstehung gegenüber. Von der einen Seite wird behauptet, daß sie infolge von Irritation der Haut oder Schleimhaut durch Sekrete oder durch mechanische Momente, also als Folge örtlicher Reize sich entwickeln, von der anderen wird ihnen Kontagiosität zugesprochen.

Ich will vorliegende Mitteilung nicht mit dem Ballast Jahrzehnte alter Literatur beschweren und verweise daher diesbezüglich auf die eingehende Monographie Karl Cronquists: „Über die Ätiologie und Pathogenese der spitzen Kondylome", in welcher mit größtem Fleiß alles zusammengetragen ist.

Nur so viel sei hier kurz bemerkt, daß die Sonderstellung des spitzen Kondyloms gegenüber der Lues in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts anerkannt und zu Anfang dieses Jahrhunderts endlich auch die Anschauung durchgedrungen war, daß ihre Entstehung nichts mit einer gonorrhoischen Infektion als solcher zu tun habe.

Anders steht es jedoch mit der Meinung, daß die spitzen Kondylome zu stande kommen durch entzündliche, die Schleimhaut mazerierende und reizende Sekrete (darunter natürlich in erster Linie durch gonorrhoische),

also wenigstens indirekt mit Gonorrhoe des Mannes oder Weibes in Beziehung stehen. Ebenso sollen auch mechanische Reizungen der Genitalschleimhaut zu ihrer Entstehung Veranlassung geben.

Diese Anschauung, für welche sich auch Cronquist,[1]) der letzte eingehende Bearbeiter dieses Themas, einsetzt, scheint noch heute von der Mehrzahl der Dermato-Venereologen und Gynäkologen vertreten zu werden. Ich nenne hier noch Hutchinson, Bumm, Kaposi, Finger, Thimm u. a. Dem gegenüber wird von anderer Seite (Kranz, Rasch, Joseph, Matzenauer u. a. A.) hervorgehoben, daß in einer großen Zahl von Beobachtungen bei bestehenden spitzen Kondylomen weder gonorrhoische oder andersartige Ausflüsse, die zur Mazeration und Reizung des Genitale hätten führen können, vorhanden waren, daß überhaupt ein Reizzustand des Genitale nicht bestand und endlich auch diese Geschwülste an jungfräulichen Geschlechtsorganen und auch sonst an den verschiedensten Schleimhäuten zur Beobachtung kamen. In all' diesen Fällen kann man die Entstehung der spitzen Kondylome nur durch eine Übertragung erklären. Es liegt dann nahe, diesen Erklärungsversuch auf alle zur Beobachtung kommenden zu verallgemeinern. Der Geschlechtsverkehr oder irgend ein anderer unmittelbarer Modus vermittelt die Übertragung, für die Schistomyzeten, Spirochäten oder irgend ein anderes uns unbekanntes Virus animatum verantwortlich gemacht werden.

Man hat also vor allem nach Mikroorganismen gesucht. Es wurden auch selbstverständlich verschiedene gefunden und beschrieben, die man geneigt war, als die Krankheitserreger anzusprechen.

Es ist das nicht weiter verwunderlich; denn die vielfach zerklüfteten, am Genitale lokalisierten spitzen Kondylome bieten eine ungemein reichliche Bakterienflora dar, ob es sich nun um irgendwelche Kokken, Stäbchen, Spirochäten vom Typus der Refringens oder „Übergangsformen" zwischen Spirochaeta refringens und pallida handelt.

[1]) Bei Georg Cronquist, Malmö 1912.

Der eine oder andere dieser Mikroorganismen wurde dann als Erreger angeschuldigt, konnte sich aber nicht allgemeine Anerkennung als ätiologischer Faktor erringen.

Bleibt also noch die Übertragung durch uns unbekannte Erreger.

Da sei vor allem auf die Mitteilung von Rasch verwiesen, der mit großem Nachdruck für die Übertragbarkeit des spitzen Kondyloms eintritt. Übertragungsversuche hat er selbst zwar nicht unternommen. Er spricht sich aber auf Grund vielfacher klinischer Beobachtungen und aus einer gewissen klinischen Intuition heraus für die Kontagiosität der Erkrankung aus und stellt diese, vielleicht auch das Virus selbst, in eine gewisse Analogie zu der jetzt wohl schon allgemein anerkannten Übertragungsfähigkeit der Warzen und des Molluscum contagiosum. Wie diesen beiden letzteren Erkrankungen, deren langes Inkubationsstadium experimentell sichergestellt ist (für die Warzen zuerst durch Jadassohn, für das Molluscum contagiosum durch F. J. Pick), vindiziert er auch dem spitzen Kondylom eine Inkubationszeit von 3—4 Monaten, die einerseits Konfrontation zwischen Spender und Empfänger der Erkrankung oder die Beziehung auf einen bestimmten Geschlechtsverkehr nach so langer Zeit erschwert oder eher ganz unmöglich macht.

Dieses lange Inkubationsstadium erklärt auch die angenommenen Beziehungen zwischen spitzen Kondylomen und Gonorrhoe. Erstere entwickeln sich bei gleichzeitiger Übertragung beider Erkrankungen erst auf der Höhe einer hartnäckigen Gonorrhoe, in der Zeit ihres Ablaufes oder gar erst nach ihrer Heilung. Hiezu kommt noch der Umstand, daß die Infektion mit spitzen Kondylomen allein gelegentlich eines früheren Geschlechtsverkehres stattgefunden haben kann, der dem die Gonorrhoe vermittelnden vorausgegangen war.

Es wurde oben hervorgehoben, daß Rasch die Übertragbarkeit der spitzen Kondylome in eine gewisse Analogie setzt zu der der harten Warzen. Diese fußt nicht auf einer gewissen Ähnlichkeit der klinischen und histolo-

gischen Bilder beider Erkrankungen, die ja zu ihrer Nebeneinanderstellung im System der Hautkrankheiten geführt hat, sondern sie beruht vielmehr auf dem mehrfach von Rasch beobachteten gleichzeitigen Vorkommen von spitzen Kondylomen am Genitale und von harten Warzen an den Händen.

Wenn ich nun auch dieser Beobachtung wegen des enorm häufigen Vorkommens von Warzen an den Händen keine gar zu große Beweiskraft zusprechen möchte — die strittige Frage kann überhaupt nicht spekulativ oder durch einfache klinische Beobachtung, sondern nur durch einwandfreie Experimente entschieden werden —, so möchte ich doch gleich hier auf ein bedeutsames Impfexperiment hinweisen, das bereits seit Jahrzehnten in der Literatur vorliegt, merkwürdigerweise aber Rasch, sowie überhaupt den Vorfechtern der Kontagiosität des spitzen Kondyloms bisher entgangen ist.

Cooper berichtet 1845: „Dr. Chandler verletzte bei Entfernung eines großen spitzen Kondyloms seinen Assistenten mit dem Instrument unter dem Nagel des Daumens. An der verletzten Stelle entstand nach kurzer Zeit eine Warze, welche wiederholt zerstört wurde und so lange wieder nachwuchs, bis der Nagel des kranken Fingers entfernt worden war.

Dieses unfreiwillige Impfexperiment gäbe den Vermutungen Raschs eine Stütze, wenn es eben nicht ein unfreiwilliges wäre, das von gestrenger Kritik nicht als Beweis angesehen werden dürfte.

Wurden ja auch direkt zum Beweis der Übertragungsfähigkeit des spitzen Kondyloms vorgenommene Versuche von einer so strengen Kritik nicht verschont. Dabei schalte ich natürlich alle jene zahlreichen in der Literatur niedergelegten Beobachtungen aus, bei welchen es sich um direkte Übertragungen von Mensch zu Mensch durch Geschlechtsverkehr oder irgend einen andern Kontakt handelt (cf. Cronquist).

Diese gelungenen Impfversuche stammen aus der vorbakteriologischen Zeit und wurden 1867 von Kranz an der Klinik Lindwurms vorgenommen.

Sie geschahen in der Weise, daß in 2 Fällen ein frisch exstirpiertes Stückchen von spitzem Kondylom (bis über Erbsengröße) auf abgeschabte



Schleimhautstellen des äußeren Genitales von Frauen gebracht und dann durch Heftpflasterstreifen die Rima vulvae geschlossen wurde.

In einem Falle legte Kranz ein ganz kleines Stückchen des spitzen Kondyloms zwischen die Labien der Urethra und wiederholte an drei aufeinanderfolgenden Tagen täglich diese Manipulation.

In einem weiteren Falle wurde von spitzen Kondylomen abgeschabtes Sekret in die Präputialtasche der Klitoris gebracht und dabei die Innenfläche des Präputialsackes mit einer Lanzette etwas von Epidermis entblößt. Außerdem wurden gewiß auch noch kleinste Gewebsstückchen und Epidermoidalteile mit übertragen.

Bei einem 5. Falle endlich gelang die Übertragung auf den Sulcus coronarius glandis nach Überimpfung von abgeschabtem Sekret und eines hanfkorngroßen Stückes eines spitzen Kondyloms.

In den ersten beiden Fällen entwickelten sich auf der durch die übertragenen Gewebsstücke stark entzündlich gereizten Fläche innerhalb 20 - 24 Tagen kleinste, 1—2 *mm* hohe Papillome, die in dem 2. Falle sich auch rasch flächenhaft ausbreiteten. dann am Damm und in der Nachbarschaft des Anus auftraten, unter bedeutender Höhenzunahme bis $^1/_2$". Am Damm entwickelten sie sich am Ort vorangegangener breiter Kondylome.

Der Erfolg der intraurethralen Impfung (bei einer luetischen Person, die auch noch geringe Reste einer Blennorrhoe aufwies) trat schon am 8. Tage in Form kleinster, 1 *mm* hoher Exkreszenzen auf. Sie hatten sich aber auch in der Umgebung der Urethra und an der Innenfläche des linken kleinen Labiums entwickelt. 16 Tage später waren sie auf $1^1/_2$—2 *mm* emporgewachsen und hatten sich auch flächenhaft bedeutend ausgebreitet.

Im 4. Fall trat der erste Impferfolg in Form wuchernder kleiner spitzer Kondylome ungefähr eine Woche nach der Impfung auf. Nach 3 Wochen hatten sie sich dendritisch verzweigt, blieben aber stecknadelkopfgroß und hatten bis 2 Monate nach der Impfung die Größe eines Hirsekornes nicht überschritten.

Bei dem 5. Versuch waren am 19. Tage nach der Übertragung beziehungsweise am 6., nachdem man die erste Niveauänderung an der Schleimhaut bemerkt hatte, die jungen spitzen Kondylome schon 1 *mm* hoch und ebenso breit. Derselbe Prozeß hatte auch gleichzeitig an noch nicht völlig verheilten Schankern, die nicht geimpft worden waren, begonnen. Ungefähr 3 Wochen nach der Impfung waren die spitzen Kondylome über erbsengroß, in der 6. Woche schon haselnußgroß geworden.

Gegen die Beweiskraft dieser Übertragungsversuche hat sich nun Petters (1875) in scharfer ablehnender Kritik gewendet, der sich auch Cronquist 37 Jahre später anschließt.

Petters verweist darauf, daß alle diese scheinbar gelungenen Übertragungen auch durch die Möglichkeit der



Selbstentwicklung derartiger Gebilde erklärt werden können, da in sämtlichen Fällen die Entwicklung der spitzen Kondylome begünstigende und vielleicht sogar veranlassende Momente, Reizungszustände der Versuchsstellen (Blennorrhoe, Schanker, frisch geheilte breite Kondylome) vorhanden waren. Mit besonderem Nachdruck hebt Petters ferner hervor, daß bei diesen Versuchen zwei Forderungen nicht erfüllt wurden, die an jeden einschlägigen exakten Versuch gestellt werden müssen u. zw. 1. der vollständig gesunde oder normale Stand der zum Versuche benützten Stellen und 2. das Fernhalten jedes Momentes, das geeignet wäre, dem durch den Versuch angestrebten Resultat analoge Produkte zu erzeugen. Bei Außerachtlassen dieser beiden Momente könne im Falle des Gelingens eines solchen Versuches schwer oder gar nicht ermittelt werden, ob das Gelingen des Experimentes nicht auf Rechnung eines dieser nicht beachteten Verhältnisse zu setzen sei.

Beim ersten Falle von Kranz ist über den Gesundheitszustand nichts gesagt. Von den anderen Fällen hatte Fall 2 und 3 Blennorrhoe und breite Kondylome, Fall 4 Syphilis, Fall 5 Geschwüre.

Bezüglich des zweiten seiner Einwände hebt Petters hervor, daß die Art und Weise des Experimentes an sich schon geeignet war, einen ausgiebigen Irritationszustand zu veranlassen (Exkoriation der Schleimhaut und Ansammlung von in Zersetzung befindlichen Geweben und Sekreten) und zu unterhalten, Bedingungen, welche bekanntlich die Entwicklung von Vegetationen zur Folge haben. Besonders das Wundmachen der Schleimhaut betrachtet Petters als ein das Auftreten der Vegetationen wesentlich förderndes Moment. Im Impfmaterial, das auf die wundgemachten Stellen gebracht wurde, muß es ja sehr rasch zu einem Zerfall der Formelemente gekommen und Fäulnis eingetreten sein. Falls die Vegetationen einen eigenen Ansteckungsstoff besäßen, müßte dieser infolge der Fäulnis zugrunde gegangen sein. Es könnte diese faulende animale Substanz auf die exkoriierte Schleimhaut nur eine irritative Wirkung ausüben. „Solche Ansammlungen von Eiter und Smegma bedingen aber eben die Vegetationen, wobei es ganz gleichgültig ist, ob der Detritus von Vegetationen stammt oder von anderem Gewebe."

Auch der Fall, in welchem abgeschnittene Stückchen von Vegetationen öfter für kurze Zeit in die Urethra eingelegt wurden, ist nicht als beweisend anzusehen, da die Kranke an einer Harnröhrenblennorrhoe litt, die erfahrungsgemäß häufig Vegetationen zur Folge hat.

Um es nochmals kurz zusammenzufassen, verlangt also Petters, und dies mit Recht, Intaktheit der zur

Impfung verwendeten Stellen und das Fernhalten jedes Momentes, das geeignet wäre, spitze Kondylome, sozusagen spontan, entstehen zu lassen.

Bei den Übertragungsversuchen, die ich nun gemeinsam mit Herrn Dr. Gustav Fantl, Sekundärarzt der Klinik, vorgenommen habe, versuchte ich diesen Forderungen Petters zu entsprechen.

Merkwürdigerweise hat bisher keiner der Anhänger der Kontagiosität spitzer Kondylome sich die Frage vorgelegt: „Was entsteht, wenn man Gewebsstücke dieser Vegetationen auf normale Körperhaut überträgt?" Diese Haut läßt sich ja viel leichter reinigen und rein erhalten als die Schleimhaut des Genitales und es gelingt naturgemäß auch hier viel leichter, jene äußeren Reize von ihr abzuhalten, welche von den Anhängern der Entstehung spitzer Kondylome durch Irritation immer wieder zur Erklärung ihrer Entstehung herangezogen werden.

Wir impften uns also selbst an der Haut der Beugeseite des linken Vorderarmes und nahmen ferner noch eine Übertragung auf das Genitale einer Virgo intacta vor.

Von der Übertragung auf das Genitale eines Mannes wurde abgesehen, da bei der voraussichtlich langen Inkubationszeit doch zu befürchten war, daß der Versuch im Laufe der Zeit infolge Geschlechtsverkehrs seine Beweiskraft einbüßen könnte.

Auch bezüglich des zur Impfung verwendeten Materiales wurden alle Kautelen beobachtet. Wir fanden es nach längerem Warten an einem jungen Mediziner, der schon längere Zeit geschlechtlich verkehrte, aber nie venerisch krank gewesen war. Die Untersuchung seiner Harnröhre und seines Harnes ergab normale Verhältnisse; bei der somatischen und Blutuntersuchung fanden sich keine Zeichen von Lues.

Die Untersuchung seines Genitales zeigte am Innenblatt der Vorhaut, herabreichend bis an den Margo praeputii, einen ovalen Herd eines spitzen Kondyloms, das ungefähr 4—5 *mm* das Hautniveau überragte. Der zunächst dem Margo des ziemlich weiten Präputiums gelegene Teil des Herdes, u. zw. der bei gewöhnlicher Lage der Vorhaut frei zu Tage liegende, war oberflächlich verhornt. Daneben fanden sich im Sulcus



coronarius mehrere kleine, bis kleinerbsengroße, typische, spitze Kondylome von rosaroter Farbe.

Nach Reinigung mit sterilem Wasser und Seife (keine Jodtinktur!) wurde unter lokaler Kokain-Anästhesie die ganze Platte exzidiert und auch die kleinen Vegetationen im Sulkus abgelöffelt. Letztere wurden dann in körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung abgespült, mit einer Schere möglichst zerkleinert und diese kleinen Partikelchen mit einem Pistill soweit verrieben, daß eine milchig getrübte Flüssigkeit entstand, in der mit freiem Auge kaum mehr sichtbare Gewebspartikelchen umherschwammen.

Nach sorgfältiger Desinfektion der Haut der linken Vorderarmbeuge impfte ich nun Koll. Fantl und mich mit dieser Gewebsflüssigkeit. In einem ungefähr 1 cm^2 betragenden quadratischen Bezirk wurden mehrere sich kreuzende, ganz oberflächliche, kaum blutende Skarifikationsschnitte gemacht und dann wurde ein mittels eines kleinen scharfen Löffels entnommener Tropfen der leicht milchig getrübten Flüssigkeit mit der Konvexität dieses Löffels in die Hautstelle eingerieben. Nach Eintrocknung der Flüssigkeit steriler Verband, der nach 5 Tagen abgenommen wurde. Die Skarifikationsschnitte waren dann kaum mehr sichtbar, die Impfstelle zeigte normales Aussehen.

An dem Genitale des Mädchens, das vollkommen normal und dessen Smegmaproduktion eine sehr geringfügige war, wurde die Impfung an der Innenseite des rechten kleinen Labiums in derselben Weise vorgenommen. Von einem Verband oder Verschluß des Vestibulum vaginae wurde abgesehen und ihr nur die Weisung erteilt, sich die nächsten 5–6 Tage daselbst nicht zu waschen.

Die Impfungen wurden am 24./IV. 1914 vorgenommen.

In den nächsten Wochen zeigte sich an den Impfstellen, welche vollkommen normales Aussehen darboten, gar nichts. Auch noch anfangs Juli fand sich nichts, so daß wir die Versuche schon als gescheitert ansahen.

Am 22./VII. 1914 bemerkte ich an der Impfstelle mehrere gelbbraune flache Knötchen

von Mohn- bis Hirsekorngröße, zu kleinen Gruppen agglomeriert. Entsprechend den in ungefähr quadratischer Umgrenzung ausgeführten Skarifikationsschnitten hatte auch der Herd annähernd quadratische Form. Bei Anspannung der Haut erkannte man zwischen den größeren Knötchen auch kleinste, stecknadelspitzgroße, die nur infolge ihrer Aneinanderreihung zu feinen Linien und durch ihren stärkeren Glanz sich von der benachbarten blassen Haut abhoben. Längs des einen Schnittes fanden sich drei größere flache, im Zentrum leicht gedellte, bis hirsekorngroße Knötchen. Längs des zweiten, parallel geführten Schnittes je ein kleines Knötchen an den beiden Enden des Schnittes, dazwischen eine Reihe perlschnurartig aneinandergereihter, kleinster, nur durch ihren Glanz deutlich sichtbarer Knötchen. Außerhalb dieses Herdes, in der einen Ecke des Quadrates, ebenfalls eine flache hirsekorngroße Effloreszenz. Sie waren also sämtlich ausschließlich im Verlauf der Schnitte aufgetreten, die dazwischen gelegene Haut war intakt.

Die Effloreszenzen hatten völlig das Aussehen flacher Warzen. Sie boten genau dasselbe Bild, wie ich es nach einer vor ungefähr 12 Jahren an Herrn Doz. Kraus und mir vorgenommenen Impfung mit Gewebsbrei von harten Warzen hatte entstehen sehen. Damals waren ebenfalls nach 2—3 monatlichem Inkubationsstadium, entsprechend den Skarifikationsschnitten ebensolche Effloreszenzen aufgetreten, die sich dann langsam peripherwärts vergrößerten und nach ungefähr 1jährigem Bestande bei mir vollkommen und spontan verschwanden.

Um diese Zeit (Ende Juli 1914) hatte sich bei Koll. Fantl noch nichts entwickelt.

Bei dem Mädchen ergab die Untersuchung des Genitales an der Impfstelle ein kleines, rosarotes, schmalbasig aufsitzendes, hahnenkammartig vorspringendes, spitzes Kondylom von ungefähr 4 *mm* Länge und 5 *mm* Höhe; unter diesem ein zweites kleineres Gebilde. Die Schleim-



haut der Nachbarschaft normal. Kein Ausfluß, keine stärkere Smegmabildung. Mitte August entfernte ich diese kleinen Geschwülstchen, die sich bis dahin nur wenig vergrößert hatten.

Im Laufe der nächsten Wochen und Monate vergrößerten sich die einzelnen Effloreszenzen an meinem Vorderarm sehr langsam peripherwärts und es traten auch neue, immer linear angeordnet, auf. Sie nahmen allmählich eine tiefbraune Farbe an und flossen endlich zu einem zusammenhängenden Herd zusammen. Ungefähr 1 Jahr nach dem ersten Auftreten der Effloreszenzen hatte er sich zu einem fast schwarzen, oberflächlich leicht schuppenden, etwas über das Hautniveau erhabenen Gebilde weiter entwickelt, das ungefähr die Form eines Quadrates von 1 *cm* Seitenlänge mit fein warziger Oberfläche darbot. Es stimmte in Aussehen und Farbe fast völlig überein mit einem stark pigmentierten, leicht papillären Nävus.

Um diese Zeit ließ ich mir am Rande des Herdes zwecks histologischer Untersuchung ein kleines spindelförmiges Stückchen exzidieren. Die Wunde heilte per secundam mit Hinterlassung einer zarten, linsengroßen, rundlichen Narbe. Im Laufe der nächsten Monate breitete sich die Wucherung allmählich auch über diese Narbe aus und hatte dann wieder ihre ursprüngliche Größe erreicht.

Im Frühjahr 1916 begann sich der Herd allmählich zurückzubilden. Er flachte sich deutlich ab und sank unter Verschwinden der Unebenheiten seiner Oberfläche und unter stärkerer Schuppung allmählich in das Niveau der umgebenden Haut. Er machte dann den Eindruck eines flachen, dunkel pigmentierten Nävus. Unter weiterer Zunahme der Schuppung blaßte er dann langsam ab und war im Juni 1916 vollkommen verschwunden. Die kleine Exzisionsnarbe wurde dann wieder sichtbar.

Bei Koll. Fantl hatte sich bis zu seiner Einberufung (Anfang August 1914) an der Impfstelle nichts entwickelt.

Am 11./III. 1915 teilte er mir aus dem Felde mit, daß er seit 5 Wochen an der Impfstelle kleine Wärzchen bemerke. „Vielleicht waren sie



schon früher da, aber wir kommen manchmal lange Zeit aus den Kleidern nicht heraus und auch die sonstigen Umstände sind nicht darnach, daß man seinem Körper viel Aufmerksamkeit widmen könnte. An der Impfstelle, die Impfstriche ziemlich deutlich markierend, beobachte ich etwa 6, ungefähr mohnkorngroße Effloreszenzen, zumeist scharf begrenzt. Nur an einer Stelle konfluieren sie. Auch hier kann man aber die Konfluenz aus Einzeleffloreszenzen noch deutlich konstatieren."

Gelegentlich eines Urlaubes des Koll. Fantl konnte ich bei ihm denselben Befund erheben. Zu der ursprünglichen Zahl der Effloreszenzen waren augenscheinlich keine neuen hinzugetreten. Die einzelnen hatten sich peripher etwas vergrößert und waren entsprechend den Skarifikationsschnitten zu linearen Streifchen zusammengeflossen. Sie waren ebenfalls stark pigmentiert, wenn auch nicht so tiefschwarzbraun, wie die bei mir entstandenen. Über ihr weiteres Schicksal kann ich nichts aussagen, da Kollege Fantl seit dieser Zeit wieder im Felde steht.

Fasse ich nun die Ergebnisse dieser Übertragungsversuche zusammen, so ergibt sich folgendes:

Sämtliche 3 Übertragungsversuche ergaben ein positives Resultat.

Nach einer Inkubationszeit von ungefähr $2^1/_2$ Monaten trat in dem einen Fall an der äußeren Haut, in dem anderen am Genitale an den Impfstellen u. zw. entsprechend den Skarifikationsschnitten ein positiver Erfolg auf, im 3. Fall erst nach ungefähr 9 Monaten. An der äußeren Haut entwickelten sich als Impfeffekt auffallend pigmentierte kleine Wärzchen, die ganz das makroskopische Bild der flachen Warze darboten und bis auf die dunkle Pigmentierung völlig einem seinerzeitigen Impferfolg mit Gewebsbrei harter Warzen an derselben Hautstelle (am anderen Arm) glichen.

Auf der Schleimhaut eines vollkommen

intakten Genitales entwickelten sich dagegen zwei typische spitze Kondylome.

Es entstehen also nach der Impfung mit demselben Ausgangsmaterial und bei völlig gleicher Versuchsanordnung einerseits flache Warzen, andererseits spitze Kondylome.

Daraus läßt sich wohl mit größter Wahrscheinlichkeit der Schluß ziehen, daß die Verschiedenheiten der klinischen Bilder des Impferfolges auf die Verschiedenheiten des geimpften Bodens zurückzuführen sind, daß also die anatomisch-physiologischen Eigenschaften der geimpften Haut beziehungsweise Schleimhaut die Ursache sind, wenn das einemal nach der Impfung flache Warzen, das anderemal spitze Kondylome entstehen.

Es dürften also alle jene Momente, welche bisher von verschiedenen Seiten als allein maßgebend für die Entstehung spitzer Kondylome hervorgehoben wurden (Bähung sich deckender Schleimhautpartien, Mazeration, Reizung durch Sekrete etc) nur als sekundäre, die Entwicklung von Epithel- und Bindegewebswucherung begünstigende aufzufassen sein. Dabei müssen diese Momente nicht einmal pathologisch gesteigert sein, sondern auch schon unter normalen Verhältnissen variiert sozusagen der Nährboden das durch die Übertragung ursprünglich entstandene Krankheitsbild. Das Primäre ist immer, wie mir die später noch zu schildernden Ergebnisse der histologischen Untersuchung gezeigt haben, die flache Warze, eine reine Akanthose, zu der dann am Genitale Bindegewebswucherung hinzutritt. Diese Kombination beider Prozesse läßt erst das spitze Kondylom entstehen.

Einen schönen Beweis für die Richtigkeit der auf Grund der geschilderten Impfexperimente aufgestellten Behauptung, daß durch Übertragung spitzer Kondylome auf eine von normaler Hornschicht bedeckte Hautpartie durch starke Pigmentierung auffallende Warzen entstehen, gab mir auch folgende klinische Beobachtung.

Es handelte sich um einen jungen Mann, der seit 3 Jahren an zahlreichen spitzen Kondylomen des Analringes und der benachbarten Rek-



talschleimhaut litt. Die Erkrankung war eine ungemein hartnäckige. Es traten trotz Entfernung der kleinen Geschwülste (diese wurden auch einmal in Narkose nach Dehnung des Sphinkters abgetragen) immer wieder neue spitze Kondylome auf. Patient, der daneben auch an einem ebenso hartnäckigen Pruritus ani litt, stand ungefähr ein Jahr in meiner Beobachtung und Behandlung, als neben den erwähnten spitzen Kondylomen sich unter meinen Augen innerhalb 8 Wochen an der rechten Gesäßbacke eine kleine flache Warze entwickelte, die sehr rasch wuchs und sich nach dieser Zeit zu einem ungefähr linsengroßen, fast schwarzen Gebilde vergrößert hatte, das in die Haut eingelagert, diese nur wenig überragte und eine fein papilläre Oberfläche erkennen ließ. Dieses Gebilde zeigte klinisch völlige Übereinstimmung mit dem Impferfolg an meinem Vorderarme.

Es wurden neuerlich in Narkose nach Dehnung des Sphinkters alle sichtbaren spitzen Kondylome exzidiert und auch die flache Warze entfernt. Über den histologischen Befund beider will ich später berichten.

Hervorgehoben sei noch, daß der Patient an der Haut seines Körpers keine Warze hatte und auch nach seiner glaubwürdigen Aussage noch nie an Warzen gelitten hatte.

Ob Warzen und spitze Kondylome miteinander identisch sind, wie dies Rasch annimmt, diese Frage möchte ich trotz meiner sehr bestechenden Impfversuche und der geschilderten klinischen Beobachtung vorläufig noch offen lassen. Dazu wären weitere Experimente notwendig. Es müßten dann Übertragungen harter oder flacher Warzen auf das Genitale ebenfalls spitze Kondylome entstehen lassen. Jedenfalls stehen sich aber spitze Kondylome und flache Warzen sehr nahe.

Man könnte nun einwenden, daß das Ausgangsmaterial meiner Impfungen nicht echte spitze Kondylome, sondern eben Warzen gewesen seien, welche am Genitale das Bild spitzer Kondylome nur vorgetäuscht hätten. Dem gegenüber sei darauf verwiesen, daß in dem weiten Präputialsack, dessen Vorhaut zumeist zurückgeschoben getragen wurde, typische Papillome saßen. Und wenn auch die spitzen Kondylome des Vorhautinnenblattes niedrig und, so weit sie der Austrocknung durch die Luft ausgesetzt waren, mit deutlichen Hornschichten bedeckt waren, so boten dafür gerade die zur Impfung verwendeten Vegetationen des Sulcus coronarius das zweifelsfreie Bild des spitzen Kondyloms. Und auch zugegeben, daß hier Warzen vor-

handen waren, welche dort, wo sie, wie im Sulkus, den obenerwähnten mazerierenden und bähenden Einflüssen ausgesetzt waren, das Bild des typischen spitzen Kondyloms angenommen hatten, so würde gerade diese Beobachtung als Analogon zu dem Auftreten spitzer Kondylome an dem geimpften weiblichen Genitale eine weitere Stütze für die Identität der Warzen und spitzen Kondylome liefern.

Es erhebt sich nun die Frage: Wie ist dieser Impferfolg zu stande gekommen?

Damit komme ich zur Erörterung jener Fragen, welche auch bezüglich der Ätiologie der Warzen und des Molluscum contagiosum zur Diskussion stehen.

Ich möchte jedoch hier gleich vorwegnehmen, daß ich bei der Besprechung dieser Fragen die Ätiologie des Molluscum contagiosum ganz aus dem Spiel lassen will. Denn meines Erachtens unterscheidet sich das Molluscum contagiosum durch sein klinisches und ganz besonders durch sein histologisches Bild sehr wesentlich von den Warzen. Seine Übertragbarkeit und die oberflächliche Ähnlichkeit mit letzteren rechtfertigen mangels anderer Übereinstimmungen nicht die Aneinanderreihung oder Nebeneinanderstellung des Molluscum contagiosum und der Warzen oder gar der spitzen Kondylome.

Meine Impfversuche machen es sehr wahrscheinlich, daß Warzen und spitze Kondyme den gleichen oder sehr ähnliche Erreger haben, oder, nichts präjudizierend ausgedrückt, auf dieselbe oder sehr ähnliche Weise entstehen. Da also zwischen den Ursachen beider Erkrankungen sehr weitgehende Analogien bestehen dürften, wird vielleicht das Studium des über Warzenübertragung und -erregung Bekannten Anhaltspunkte oder Aufschlüsse über die Entstehungsmöglichkeiten des spitzen Kondyloms geben.

Daß Warzen übertragbar sind, steht heute auf Grund zahlreicher Impfversuche (Jadassohn, de fine Licht, Lanz, meine nicht veröffentlichten Experimente) fest. Zur Aufklärung ihrer Übertragbarkeit werden von den Autoren zwei Möglichkeiten angenommen.



1. Die Übertragung durch ein lebendes Virus, ein Contagium vivum.

2. Die Übertragung durch auf die Impfstelle gebrachte Gewebspartikelchen.

Die Autoren der vorbakteriologischen Zeit haben diese Ubertragungsmöglichkeiten ansteckender Erkrankungen, freilich nur fußend auf einfachen klinischen Beobachtungen, also rein hypothetisch (Henle), als Contagium beziehungsweise Seminium bezeichnet. Was damals nur Hypothese oder Umschreibung der klinischen Erfahrung war, ist heute, speziell was die Lehre von den Kontagien betrifft, durch die bakteriologische Forschung unverrückbares Fundament der Lehre von den Infektionskrankheiten.

Ich möchte nun die Bezeichnung Seminium für die zweite oben erwähnte Übertragungsmöglichkeit durch Gewebszellen nicht nur wegen ihres historischen Interesses ausgraben, da sie mir geeignet scheint, eben diese Möglichkeit mit einem kurzen Ausdruck zu bezeichen.

Dieses Seminium läßt nun wieder nach Jadassohn[1]) und Kaposi[1]) zwei weitere Möglichkeiten zu.

Man würde einerseits, wie dies Jadassohn hervorhebt, „die Implantierung von mit selbständiger Wucherungsfähigkeit begabten Warzenzellen supponieren müssen. Andererseits müßte man, wie dies Kaposi seinerzeit in der Diskussion zum Vortrage Jadassohns über Warzenübertragungen, besonders im Hinblick auf die Ätiologie der Karzinome ausgesprochen hat, annehmen, daß gewisse Zellen in einer bestimmten Weise eine abnorme Entwicklung bekommen könnten und daß „eine Zelle die andere anregen kann, in ihrem Sinne mitzuwachsen". Ein selbständiges, durch mechanische oder chemische Reize veranlaßtes Wuchern und Degenerieren der Epidermis möchte Kaposi auch bei der Entstehung von Warzen als möglich annehmen, ohne daß von außerhalb des Körpers etwas Kontagiöses mitwirkte. „Auch das wäre im Auge zu behalten, daß es nicht unmöglich ist, eine Übertragbarkeit,

[1]) Bericht des V. Kongresses der deutschen dermatologischen Gesellschaft 1895.



wie man sie bei anderen Formen von homonymen Vegetations-Erregungen sieht, anzunehmen, z. B. bei Verschleppung und Übertragung von Krebszellen, ohne daß gerade ein drittes tierisches Agens als Vermittler oder Erreger notwendig wäre.“ —

Mikroorganismen scheinen bei der Entstehung und Übertragung von Warzen und spitzen Kondylomen nach den bisherigen Erfahrungen keine Rolle zu spielen. Wenigstens haben die einschlägigen Forschungen keine irgendwie greifbaren Resultate ergeben. Und auch die in den letzten Jahren mehrfach unternommenen Versuche, die Spirochaeta refringens mit der Entstehung der spitzen Kondylome in ursächlichen Zusammenhang zu bringen, sind meines Wissens bisher erfolglos geblieben.

Dasselbe gilt wohl auch für die Bazillen Kühnemanns in bezug auf die Warzenätiologie. Dieser Autor ist übrigens in seinen Befunden bisher unbestätigt und außer in seiner vorläufigen Mitteilung auf dieses Thema nicht mehr zurückgekommen.

Wir kommen nun zur Besprechung der zweiten Möglichkeit, der Übertragung durch ein „Seminium“, durch kleinste Zellkomplexe. Es wäre dieser Vorgang gleichzusetzen der Implantation eines sehr lebens- und proliferationsfähigen Gewebes, dem auch noch gewisse formbildende Eigenschaften innewohnen müßten.

Daß übertragenes Epithel lebens- und proliferationsfähig ist, sehen wir ja bei jeder Thierschschen Transplantation und daß auch das Gewebe der Warzen und der spitzen Kondylome diese Proliferationsfähigkeit besitzt, beweist das rasche Wachstum beider, die Raschheit der Entwicklung von Rezidiven nach ihrer Entfernung aus makroskopisch gar nicht mehr sichtbaren Resten und die oft zu beobachtende geradezu rapide Aussaat beider von einem Mutterherde aus. Diese lebensfähigen, mit starken proliferativen Eigenschaften ausgezeichneten Zellen werden bei der natürlichen Infektion in kleinste Epitheldefekte, bei der Impfung in die Skarifikationswunden übertragen und heilen daselbst zunächst ein, passen sich dann all-

mählich dem sehr verschieden empfänglichen neuen Boden an und beginnen erst nach ihrer vollzogenen „Akklimatisation" zu wuchern. Es muß also erst eine Inkubationszeit, eine „Einlagerungszeit" verstreichen, bevor sie ihre Tätigkeit beginnen und eine weitere Zeit, bevor ihr Wachstumseffekt dem Auge sichtbar wird.

Ich will hier nicht verhehlen, daß Jadassohn denselben Gedankengang im entgegengesetzten Sinne verwertet, indem er sagt: „Wir können, wie speziell Präparate kleinster Warzen lehren, an der Epidermis eine sehr geringe Wucherung der Zellen klinisch diagnostizieren; wenn nun aber Monate vergehen, bis sich an der Stelle einer Inokulation eine kleine Erhebung zeigt, müßten wir notwendig annehmen, daß die implantierten Zellen lange Zeit untätig liegen und dann plötzlich zu wuchern beginnen — das ist für manche Mikroorganismen eine sehr wohl mögliche, für Körperzellen aber, die auf einen neuen Boden verpflanzt sind, eine uns ganz ungewohnte Vorstellung. So weist denn bei diesen leider ganz hypothetischen Erwägungen alles darauf hin, daß die Warzen nicht bloß inokulabel, sondern auch als durch belebte Krankheitserreger erzeugte anzusehen sind."

Demgegenüber möchte ich hervorheben, daß wir doch Implantationen vom Epithel auf den eigenen Boden kennen, deren Wachstumsprodukte erst nach langem „Inkubationsstadium" klinisch kenntlich werden, nämlich die traumatischen Epithelzysten. Ferner kommt es bei diesen Inokulationsversuchen, wie dies auch Jadassohn beobachten konnte, sicher einerseits auf die individuelle Empfänglichkeit der Haut an, andererseits auch auf die individuelle Wachstumsenergie der übertragenen Zellen in einer ihnen fremden Epidermis.

Daß Mikroorganismen erst nach so langer Inkubationszeit zu wirken beginnen sollten, wie dies Jadassohn sehr wohl möglich erscheint, ist mir, mit Ausnahme der Lyssa, nicht bekannt. Für das Molluscum contagiosum wurde freilich, die ätiologische Bedeutung der von Lipschütz gefundenen Mikroorganismen als sicher voraus-



gesetzt, das lange Inkubationsstadium eine Analogie bieten.

Ich möchte daher das lange Inkubationsstadium gerade als Stütze der Implantationstheorie verwerten.

Ich kann natürlich nicht beweisen, daß die an den Vorderarmen der Versuchspersonen entstandenen kleinen Wärzchen nur aus solchen Zellen sich entwickelten und bestehen, die durch Vermehrung der ursprünglich übertragenen einzelnen Zellen oder zusammenhängenden kleinen Zellkomplexe entstanden sind. Man müßte ferner annehmen, daß diese sich vermehrenden Zellen eine gewisse „Zielstrebigkeit" besitzen, wie sie Karl Ernst v. Baer den embryonalen Zellen zuschreibt. Es wäre dies eine Analogie zu den Ergebnissen meiner Versuche an Hühnerembryonen.[1]) Genau so wie bei diesen Versuchen das durch Injektion von Scharlachöl unter die Keimscheibe zur Wucherung angeregte Ektoderm immer wieder sich zu Medullarrohren zusammenschloß, genau so möchte ich den übertragenen Warzen- und Papillomzellen, wenn sie auch von ihrem Mutterboden losgelöst sind, spezifische Wachstumstendenz zusprechen.

Die übertragenen Zellen sind, falls sie überhaupt haften, eben nur imstande, aus sich gleichartige Zellen mit den gleichen biologischen Eigenschaften entstehen zu lassen, die sich zu den für die Warzen charakteristischen Zellwucherungen vereinigen und das unter ihnen gelegene Bindegewebe durch ihr Wachstum mehr weniger derart beeinflussen, daß eben wieder nur das klinische und histologische Bild der papillomatösen oder flachen Warzen, bei Hinzutreten sekundärer Reize das des spitzen Kondyloms entsteht.

Und wenn man durchaus einen Erreger der Warzen oder des spitzen Kondyloms annehmen zu müssen glaubt, so wäre eben die Warzenzelle mit ihren biologischen und Wachstumseigentümlichkeiten der „Erreger". Sowie die normale Zelle immer nur ihresgleichen erzeugen kann, so erzeugt auch die pathologische Zelle wieder pathologische

[1]) Archiv für Entwicklungsmechanik. Bd. XXXVIII. H. 4. 1914.

Zellen, die in gleicher Weise wieder typische Wachstumsenergie besitzen. Eine Anschauung, welche auf anderem Gebiete schon ihre Verfechter gefunden hat.

Es liegen hier — si licet parva componere magnis — die Verhältnisse ähnlich wie beim Karzinom. Auch von diesem würde ja schon ausgesprochen [Virchow, Ribbert, Blumenthal[1])], daß die Karzinomzelle als solche mit den ihr innewohnenden Eigenschaften der unbegrenzten und destruierenden Wachstumsmöglichkeit als „Erreger" der Krebswucherungen angesehen werden könnte. Freilich handelt es sich bei den Zellen des primären Karzinoms um spezifische Wachstumseigentümlichkeiten und biologisch-chemische Eigenschaften bestimmter Zellen, welche diese erst aus uns unbekannten Ursachen (in sie eingedrungene Erreger?) erworben haben; bei der Metastase aber um solche Eigentümlichkeiten der xten Generation von Tochterzellen, welche diese Eigenschaften von vorneherein besitzen Die Metastase ist eben das Abbild ihres primären Karzinoms, mag sie sich in welchem Körpergewebe, in welchem Organ auch immer entwickeln. Diese Unabhängigkeit des implantierten Gewebes des Seminiums von dem Gewebe, in das es übertragen wurde, fehlt der Warzenwucherung. Freilich ist bisher immer nur ein homologer Boden zur Impfung verwendet worden.

Ich glaube also, daß aus den übertragenen Warzen- und spitzen Kondylomzellen immer nur wieder Warzen eventuell spitze Kondylome entstehen können.

Es ist dann gleichgültig, ob, wie dies Jadassohn und auch ich bei den Impfungen konstatieren konnte, hernach eine harte papillomatöse oder eine flache Warze sich entwickelt, denn diese beiden Erkrankungen sind sicherlich, wie dies ja auch Jadassohn annimmt, nur graduell von einander verschieden.

Uns noch unbekannte individuelle Eigentümlichkeiten der Haut verschiedener Menschen und derselben Menschen in verschiedenen Lebensaltern (größere Häufigkeit der

---

[1]) Klemperer, G. Der jetzige Stand der Krebsforschung. A. Hirschwald, Berlin 1912. p. 20.

Warzen bei Kindern), ferner anatomisch-physiologische Eigenschaften verschiedener Haut- oder Schleimhautbezirke eines und desselben Individuums (symmetrisches Auftreten von Warzen an den Händen, papillomatöse Warzen am behaarten Kopf, dessen Haut nach Besnier und Doyon überhaupt besondere Neigung zur Entstehung papillärer Wucherungen besitzt) mögen Einfluß darauf nehmen, ob die Impfung überhaupt haftet oder ob eine flache oder eine harte Warze oder endlich ein spitzes Kondylom entsteht.

Eine „Umstimmung" der Zellen des geimpften Gebietes durch die übertragenen Zellen anzunehmen, so zwar, daß erstere dann im Sinne der letzteren wachsen und ihre biologischen Eigenschaften annehmen, dafür liegt meines Erachtens um so weniger eine Notwendigkeit vor, als der oben auseinandergesetzte Erklärungsversuch ein einfacherer ist und sich auch auf experimentell und erfahrungsgemäß begründete Analogien stützt. Wir müßten dann den übertragenen Zellen noch merkwürdigere, das Gewebe des geimpften Bodens beeinflussende Eigenschaften zusprechen wollen, als wir sie in der spezifischen wachstums- und organbildenden Tendenz, in der „Zielstrebigkeit", bereits kennen.

Ergebnisse der histologischen Untersuchung.

Die histologische Untersuchung eines Stückes der flachen Warze, die durch die Inokulation des Gewebsbreies des spitzen Kondyloms an meinem Vorderarm entstanden war, ergab ein Bild, das völlig dem bekannten der Verruca plana entsprach.

Es fand sich starke Akanthose mit Bildung breiter, weit gegen das Korium gewucherter Epithelzapfen, die sich aus auffallend großen runden Epithelzellen mit großen, schön färbbaren, bläschenförmigen Kernen zusammensetzen und sich durch eine stark pigmentierte, palissadenförmig aneinandergereihte, basale Zellschicht scharf gegen das Bindegewebe absetzen. Die Breite und Tiefe der Epithelzapfen muß im Vergleich zu den schmalen und niedrigen Epithelzapfen der benachbarten normalen Haut eine bedeutende genannt werden.

In den stärkst entwickelten Partien dieser Akanthose treten stellenweise die Zapfen unter kolbenförmiger Verbreiterung oder unter Umbiegung ihrer dem Korium zu-

gewendeten Enden miteinander in Berührung, verschmelzen dann miteinander und umfassen so Inseln von Bindegewebe. Dadurch entstehen Bilder, die an die von mir beschriebenen bei Verruca seborrhoica (senilis) erinnern, bei der ja auch die Akanthose das histologische Bild beherrscht.

Das Bindegewebe zwischen den gewucherten Epithelzapfen und in den allseits von Epithel umschlossenen Bindegewebsinseln ist auffallend kernreich infolge Wucherung der Perithelien, sowie mäßiger perivaskulärer Infiltration, die auch im Stratum subpapillare zunächst an den Enden der gewucherten Retezapfen deutlich in die Erscheinung tritt.

Es handelt sich also hier um ein reines, experimentell erzeugtes Akanthom, das nach Übertragung eines spitzen Kondyloms entstanden ist. Dies ist sicherlich von Bedeutung für die noch immer strittige Frage, ob es sich bei dem spitzen Kondylom um ein Akanthom oder ein Papillom handelt, auf die in einer späteren Mitteilung eingegangen werden soll.

Im Anschluß an diesen histologischen Befund seien noch kurz geschildert die Befunde der spitzen Kondylome der Analgegend und Rektalschleimhaut sowie der auf einer Gesäßbacke sitzenden Warze in dem oben beschriebenen Falle, bei dem letztere durch Autoinokulation von ersteren entstanden war.

Die spitzen Kondylome der Schleimhaut ergaben den bekannten Befund.

Hatte die kleine Geschwulst an der Gesäßbacke klinisch den Eindruck einer flachen, auffallend stark pigmentierten Warze gemacht, so ergab die mikroskopische Untersuchung, daß es sich hier doch um mehr als eine flache Warze handelte. Das mikroskopische Bild wurde vor allem beherrscht von sehr starker Akanthose mit sehr bedeutender Verbreiterung des Stratum spinosum und Verlängerung seiner Zapfen, die tief in das Korium eindringen und lange Papillen zwischen sich fassen. Durch eine auffallend stark pigmentierte basale Zellschicht grenzen sie sich zumeist scharf von dem Bindegewebe ab, das in der subpapillaren Schicht, die viele Chromatophoren enthält und in seinem papillären Anteil leichte Entzündung erkennen läßt.

An manchen Stellen finden sich an den Zapfenenden oder auch an den zunächst gelegenen Seitenteilen an Stelle des normalen Mosaik des Stratum spinosum umschriebene Anhäufungen dicht aneinandergedrängter Epithelzellen, mit auffallend kleinen, stark gefärbten Kernen, die nicht



rund, sondern vielfach eckig, abgeplattet oder zugespitzt erscheinen. Man hat den Eindruck, daß hier infolge rascher Zellvermehrung, deren Ausbreitung das Bindegewebe Widerstand entgegensetzt, eine dichte Anhäufung von Zellen stattfindet und zu den erwähnten Formveränderungen ihrer Kerne infolge gegenseitigen Druckes Veranlassung gibt.

Diese eigenartigen Zellveränderungen habe ich schon seinerzeit bei der Schilderung des histologischen Bildes einer im Beginn der epitheliomatösen Umwandlung begriffenen Verruca seborrhoica (Akanthosis verrucosa seborrhoica) beschrieben[1]) und konnte auch Andeutungen derselben bei der oben geschilderten, durch Inokulation entstandenen flachen Warze beobachten.

Am Rande der kleinen Geschwulst sind die gewucherten Retezapfen schmächtig, zugespitzt, leicht sichelförmig gegen die Mitte der Warze umgebogen und dabei stark schräg gestellt. Ihre stark konvex gekrümmte, gegen die normale Haut zugewendete Seite ist auffallend stark goldgelb pigmentiert, während die konkave Gegenseite fast pigmentfrei ist. Auf der Höhe der Geschwulst treten die Retezapfen an ihren Enden miteinander in Berührung und verschmelzen miteinander, so daß sie Bindegewebsinseln des Papillarkörpers ab- und umschnüren. An manchen Stellen kommt es an den Zapfen auch zu seitlichen Zellwucherungen. Die Oberfläche der kleinen Geschwulst ist bedeckt von einem im Verhältnis zur schmalen Hornschicht der gesunden Nachbarschaft sehr verbreiterten Stratum corneum, das sich auch allenthalben in tiefe Einbuchtungen der Oberfläche des Stratum spinosum einsenkt und sie völlig ausfüllt. Dadurch geht die Hornschicht in gleicher Flucht mit der benachbarten Hautoberfläche über die mikroskopisch deutlich papillär gebaute Geschwulst hinweg und täuschte klinisch das Vorhandensein einer flachen Warze vor. Ein breites Stratum granulosum, besonders mächtig über den vorerwähnten Einsenkungen, trennt überall Horn- und Stachelschicht.

Es ist von besonderem Interesse, daß nach der Einimpfung des spitzen Kondyloms in die zarte Haut des Vorderarmes eine typische flache Warze, nach der Autoinokulation in die mit stärkerer Hornschicht bekleidete und äußeren Reizen stärker ausgesetzten Gesäßhaut dagegen eine Warze sich entwickelt hatte, die mikroskopisch die Charaktere einer harten Warze darbot.

---

[1]) Dieses Archiv. Bd. LXXIX. 1905.

Aus der dermatologischen Klinik in Krakau.

Ein Fall von Pityriasis lichenoides chron. (Parakeratosis variegata, Parapsoriasis, Erythrodermie pityriasique etc.)

Von Prof. Dr. **Franz v. Krzysztalowicz.**

(Hiezu Taf. LII u. LIII.)

Schon die verschiedenen Namen, welche die Autoren in den von ihnen beobachteten Fällen dieser Krankheit gegeben haben, bilden einen Beweis, daß die klinischen Symptome in den beschriebenen Fällen mehr oder weniger different zum Vorschein kamen. Andererseits aber ist es zu bemerken, daß die Hauptmerkmale so nahe verwandt oder so ähnlich waren, daß die meisten Autoren die Trennung in verschiedene Krankheitstypen nicht für begründet erachteten. Diese Ähnlichkeit der klinischen Bilder in den veröffentlichten Fällen hat auch Brocq veranlaßt, daß er alle diese Krankheitsbilder unter dem gemeinschaftlichen Namen — Parapsoriasis — beschrieben hat und nur Unterabteilungen, jedoch auch Übergangsformen unterscheiden will. Deshalb herrscht noch jetzt keine Einigkeit, ob alle die beschriebenen Formen für einen und denselben Krankheitstypus erachtet werden sollen.

Die ersten Fälle, welche später mit diesem Typus vereint worden sind, wurden von Santi und Pollitzer (1890) beschrieben. Die Verfasser haben mit Unna diese Fälle nach dem mikroskopischen Bilde als eine neue Form von Parakeratose — Parakeratosis variegata — benannt. Einige Jahre später hat Jadassohn (1894) ein psoriasiformes und lichenoides Exanthem vorgestellt,



das in keines der geläufigen dermatologischen Krankheitsbilder paßte und das von ihm Dermatitis psoriasiformis nodularis benannt worden ist. Auf demselben deutschen dermatologischen Kongresse war es Neisser, der von der Lichengruppe ein psoriasiformes und lichenoides Exanthem abtrennte. Im Jahre 1897 beschreibt Juliusberg einen ähnlichen Fall aus der Neisserschen Klinik. Ebensolche Fälle kommen durch Roná (Ungarn 1898) und Pinkus (Deutschland) zur Demonstration. Erst später (1899) hat Juliusberg an der Hand dreier selbstbeobachteter und unter vergleichender Heranziehung der erwähnten Fälle die genauere Charakteristik dieser Krankheitsform angegeben und dieselbe Pityriasis lichenoides chronica benannt.

Fast in derselben Zeit (1897) hat Brocq seine Erythrodermie en plaques disséminées in Paris vorgestellt, welche er später mit anderen ähnlichen Formen unter dem Namen Parapsoriasis zusammengestellt hat (1902).

Der Name Parakeratosis variegata Unna wurde durch C. Fox und Macleod (1900), welche ebenso wie Klausner ihre Fläle mit den Fallen von Jadassohn, Neisser und Juliusberg für identisch betrachten, beibehalten. Unter derselben Benennung wurden die Fälle von Meneau (1902), Abraham (1902), Csillag (1905), Anthony (1906) und Hodara (1912, auch mehrere Namen) veröffentlicht.

Erythrodermie benannten diese Krankheit White (1906), Ravogli (1901, E. squamosa), Török (1901, in zerstreuten Flecken auftretende schuppende E.), Trimble (1909) und Arndt (1909—1914).

Crooker hat (1901) über Lichen variegatus geschrieben, welchen Namen später auch Lewtschenkow gebraucht.

Die meisten Veröffentlichungen jedoch sind unter dem Namen der Pityriasis lichenoides chron. (Lesser 1904, Rille 1905, Linser, Markuse 1906, Riecke 1907, Halle 1908, Mucha, Finger, Oppenheim 1911,



Kühlmann 1913, Werther 1915) und besonders der Parapsoriasis erschienen (Buček Augusta 1904, Verrotti 1909, Sakurane und Okugawa, Veress, Corlett N. T. und Schultz, Blaschko 1909, Bogrow, Heller 1911, Bizzozero 1912, Wisniewski 1913, Perket, Karschin, Dagajew, Sibley, Strandberg, Millmann 1913, Pringle, Dore, Cohen 1914, Bukowsky 1915.

Auf diese Weise habe ich alle gefundenen Fälle gesammelt, welche unter folgenden Namen beschrieben worden sind: Parakeratosis variegata Unna, Erythrodermie pityriasique en plaques disséminées Brocq, in zerstreuten Flecken auftretende schuppende Erythrodermie Török, Exanthema lichenoides et psoriasiforme Neisser, Dermatitis psoriasiformis nodularis Jadassohn, Pityriasis lichenoides chronica Juliusberg, Dermatitis lichenoides Scholz, Lichen variegatus Crooker, Parapsoriasis Brocq.

Es muß jedoch zugegeben werden, daß viele Autoren ihre Fälle unter mehreren Namen beschrieben und daß fast alle — mit wenigen Ausnahmen — die beschriebenen Krankheitserscheinungen in einen und denselben Krankheitstypus vereinigt haben wollen. Rasch, der seinen Fall Pityr. macul. chron. nennt, ist z. B. der Meinung, daß Erythroderm. pityr. Brocq als ein autonomer Typus anzusehen ist, der sich von Parakeratosis var. deutlich unterscheidet. Anthony will drei ganz differente Krankheitseinheiten haben: Dermat. psoriasif. nod., Paraker. var. und Erythrod. pityriasis, die er scharf von einander scheiden will. Arndt meint, daß Pit. lichen. chr., parapsor. en gouttes von der Pityr. en plaques wenigstens in ihrer klassischen Form getrennt sein sollen. Man kann also daraus schließen, daß nur vereinzelte Anschauungen die einzelnen Formen dieser Erkrankung in abgesonderte Typen reihen.

Einen unzweifelhaften Verdienst hat Brocq, der alle die unter so vielen und differenten, obwohl verwandten, Namen beobachteten Krankheitsformen zusammengefaßt hat und diesem Krankheitstypus einen gemein



schaftlichen Namen — Parapsoriasis — gegeben hat. Er unterscheidet jedoch in dieser Krankheitseinheit drei Varietäten; P. en gouttes (Dermat. psor. nod. Jadassohn), P. lichenoides (Paraker. varieg. Unna, Lichen var. Crooker), P. en plaques (Erythr. pityr., Pityr. lich. chron. Juliusberg). Es wurden jedoch auch Misch- oder Übergangsformen beobachtet, die nach Brocqs Einteilung schwer zu einer von diesen Varietäten zugeteilt werden könnten. Da jedoch dieser Name (Parapsoriasis) mit seinen Unterabteilungen alle Formen dieser für einheitlichen Typus betrachteten Erkrankung umfaßt, gebrauchen die Autoren mit besonderer Vorliebe den Namen und die Klassifikation von Brocq.

Mein Fall war folgender:

Josef P., Drechsler, 26 Jahre alt, suchte die Klinik wegen eines Hautausschlages, der fast die ganze Körperoberfläche eingenommen hat, auf.

Aus der Familienanamnese läßt sich nichts Bestimmtes eruieren.

Von den durchgemachten Krankheiten erwähnt der Patient einige noch vor dem Beginn der jetzigen Erkrankung überstandene Furunkel und eine vor einem Jahre überstandene Varizella. Vor 5 Jahren hat er eine leichte Rötung mit Schuppung der Gesichtshaut, einige Monate später ähnliche Erscheinungen höheren Grades an den Extremitäten, später an der Brust- und Bauchhaut und endlich an den unteren Extremitäten, beobachtet. Im Anfange kamen nur einzelne, am Körper disseminierte Plaques zum Vorschein, welche mit der Zeit zusammenflossen und sich in größerem Umfange verbreiteten. Seit 4 Jahren nehmen die Effloreszenzen fast in einheitlicher Weise die ganze Körperoberfläche, außer Plantar- und Palmargegend, ein.

Der Körperbau mittelkräftig, der Ernährungszustand schlecht, die Muskulatur schwach entwickelt (besonders im Verhältnis zu dem Berufe).

Die Gesichtshaut stellenweise rosarot, schuppt ein wenig. An der Kopfhaut bemerkt man auch deutlichere Schuppung ohne Rötung. Angegriffen ist fast die ganze Hautoberfläche außer der Kopf- und Gesichthaut, jedoch in verschiedener Form und Anordnung der Effloreszenzen.

Die Primäreffloreszenz scheint ein kleines, stecknadelkopf- bis weizenkorngroßes, sehr leicht erhabenes, rosarotes oder braunrotes Papelchen zu sein. Die Papeln zeigen keine Beziehung zu Haarfollikeln oder Poren, sind glänzend und im Anfange nicht schuppend. Auf Kratzen läßt sich besonders bei länger bestehenden Knötchen die obere Hornschicht als ein dünnes Schüppchen abheben, ohne das Aussehen der Knötchen deutlich zu ändern. Bei Diaskopieren bleibt fast keine Färbung zurück.



An einigen Stellen jedoch, besonders in unteren Partien des Rückens, am Bauche, an den Oberarmen und den inneren Flächen der Oberschenkel sind die Papeln lebhaft rot bis scharlachrot gefärbt und stark glänzend. Durch ziemlich leichtes Kratzen läßt sich die oberflächliche Oberhaut in Form eines dünnen Häutchens von der feucht glänzenden und hie und da auch leicht sickernden Unterlage abziehen. Kapilläre Blutungen habe ich jedoch nirgends beobachtet.

Die Papeln liegen allenorts einzeln mehr oder weniger dicht und nur an den unteren Extremitäten hie und da in Gruppen angehäuft oder in kleine Plaques konfluierend. An den unteren Extremitäten sind die Papeln mehr bläulich.

Neben den beschriebenen Effloreszenzen sind auch Flecke zu sehen, welche etwas größer, rundlich, nicht so gut begrenzt und stellenweise konfluierend zutage treten. Die Flecke sind größtenteils mit gleichmäßigen, dünnen, trockenen Schüppchen bedeckt, welche an einigen Stellen schon beim leichten Reiben abfallen, an den anderen erst durch Kratzen abnehmbar sind.

Alle diese Effloreszenzen von makulösem und papulösem Charakter stehen verschieden dicht nebeneinander gedrängt, am Rücken deutlich in der Spaltbarkeitsrichtung der Haut angeordnet, an allen Stellen Streifen, Ringe, Netze und verschiedene Figuren bildend. Fast an der ganzen Hautoberfläche ist eine mosaikartige Hautfelderung stark ausgeprägt (Fig. 1, 2).

Die Anordnung der Effloreszenzen und ihre besondere Gruppierung in diese besonderen Schlangenlinien und Kreisen macht einen netzförmigen Eindruck. Die Lücken in dem Netze scheinen atrophische Stellen zu bilden, besonders in diesem Moment, als die Effloreszenzen stark und deutlich ausgebildet oder etwas gereizt sind. Bei dem näheren Betrachten kommt man jedoch besonders nach dem teilweisen Verschwinden des Ausschlages darauf, daß diese Lücken im Netze nicht der Atrophie zuzuschreiben sind, sondern daß sie nur scheinbar atrophisch sind, weil sie deprimiert im Verhältnisse zu der Umgebung sind. Die stark hervortretende Hautfelderung, insbesondere an diesen deprimierten Stellen, vergrößert noch mehr diesen Eindruck der Atrophie. Den Beweis haben wir erst dann, wenn die Effloreszenzen an einigen Stellen gänzlich verschwunden sind und keine Spur von Atrophie trotz sehr langen Bestehens des Hautexanthems zurückbleibt.

Der Patient klagt über keine besonderen subjektiven Beschwerden: weder über Jucken noch über Schmerzen und nur zuweilen über ein leichtes Gefühl von Spannen.

Bemerkenswert jedoch ist die starke vasomotorische Hauterregbarkeit. Schon das leichte Reiben der Haut ruft starke Rötung hervor, welche ziemlich lange anhält und nur langsam verschwindet.

In den inneren Organen wurden keine Abnormitäten gefunden.



Der Urin normal; die Blutuntersuchung hat keine Abweichungen nachgewiesen.[1])

Den durch drei Monate dauernden Beobachtungen lassen sich einige Momente, was die Therapie und Verlauf anbetrifft, entnehmen.

Das durch 3 Wochen angewandte Arsen (Sol. Fowleri) hat keine Resultate gebracht. Wegen anfänglicher Hautreizung angewendeter Puder verursachte das Erblassen aller geröteten Stellen, die Schuppung wurde viel deutlicher, die scharlachrote Farbe der Knötchen verschwand, alle Effloreszenzen, besonders die Knötchen, haben mehr gelbliche oder bräunlichrote Verfärbung angenommen. Ähnliche wie diejenige Reizung, mit welcher der Kranke in die Klinik aufgenommen wurde, wurde durch ein Bad mit Einseifung (Sapo virit.) hervorgerufen. Die Rötung verschwand jedoch, eine starke Schuppung hinterlassend, schon nach zwei Tagen.

Die Anwendung von Pilokarpininjektionen (0·005—0·015 pro dosi), je 3—4 Tage, neben äußerlichem Gebrauch von Pyrogallussalbe (5%) mit Ichthyol (3%) hat zum teilweisen Verschwinden der Effloreszenzen geführt. Am Rücken, besonders in den oberen Partien, an der Brust- und Bauchhaut und an den oberen Extremitäten sind immer reichlicher einzelne, hie und da ziemlich große Stellen hervorgetreten, welche normales Aussehen einnahmen. Man konnte daher nachweisen, daß die Effloreszenzen in den erwähnten Bezirken zur Hälfte wirklich verschwanden, um nach einiger Zeit, obwohl nicht in anfänglicher Intensität, wiederum zurückzukehren. Eine zweite Serie von Pilokarpininjektionen (6) hat auch einen allmählichen teilweisen Schwund des Ausschlages verursacht. Nach den Pilokarpininjektionen wurde eine Rötung der erkrankten Haut hie und da beobachtet, welche 1—3 Tage dauerte.

Die Beleuchtung mit Röntgenstrahlen, welche an einigen Stellen des Rückens und der oberen Extremitäten vorgenommen wurde, hat nur ganz unbedeutende und vorübergehende Resultate gebracht.

Bei Beachtung der verschiedenen klinischen Merkmale der aus der Literatur bekannten Fälle und meines eigenen Falles kann man ein allgemeines Bild gewinnen, obwohl die Beschreibungen der klinischen Erscheinungen in Einzelheiten nicht gänzlich übereinstimmen.

Das am meisten Charakteristische scheint das Auftreten von kleinen Knötchen und Flecken zu sein, welche in den Beschreibungen der meisten Fälle zu finden sind. Einige Autoren sprechen jedoch nur über Flecke wenigstens bei einigen von den von ihnen beobachteten Fällen (Brocq,

[1]) Die Untersuchung der inneren Organe hat Herr Prof. Dr. Latkowski durchgeführt, wofür ich ihm zu Dank verpflichtet bin.



White, Ravogli, Meneau, Rasch); Török über das normale Hautniveau nicht erhabene, schwach begrenzte Flecke. Juliusberg beschreibt in seinem Falle Knötchen, die schließlich ein makulöses Aussehen darboten, — Jadassohn sagt, daß neben Knötchen die älteren Effloreszenzen blaß und flach aussehen und Himmel erwähnt, daß die Knötchen später in Flecke übergehen.

Der Fall von Muschler zeigte drei verschiedene Formen u. zw. stecknadelkopf- bis linsengroße Effloreszenzen von blaßrosa oder rotbräunlicher Farbe, gelbe Flecken und flache lichenoide Papeln und zirkumskripte Flecken und Herde von gelblicher bis weinroter Farbe. Er meint also, daß es sich um einen Fall von Parapsoriasis, der alle drei Typen der Brocqschen Krankheit umfaßt, handelt. Mein Fall ist am meisten dem letzteren ähnlich, obwohl ich in der Beschreibung nur zwei Ausschlagsformen, Papeln und Flecken, jedoch in verschiedener Farbe und Anordnung, berücksichtigt habe. Solche Fälle dienen als Beweis, daß die drei Parapsoriasisformen eine Einheit bilden.

Es gibt aber auch Verfasser, welche mehr Aufmerksamkeit den Knötchen widmen. Der eine Teil derselben spricht nur über flache Papeln und leicht erhabene Effloreszenzen (Brocq, Buček, Halle, Roná), der andere über isolierte und zusammenfließende Knötchen (Pollitzer, Klausner, Bukowsky) oder über lichenoide (Hodara), welche auch ziemlich lebhaft rot waren (Buček Wiśnirwski). Rille beschreibt die Effloreszenzen als flach erhabene rote Knötchen, welche er der Lichengruppe zurechnet, Werther spricht über klinisch richtige Lichenknötchen, Verroti definiert in seinem Falle die Knötchen als psoriasiformes papulosquamöses Tuberkulid (Parapsoriasis). Im Falle Himmels kamen unregelmäßig zerstreute, resistente Knötchen zum Vorschein, welche intensiv rot waren und glatte, leicht gewölbte Oberfläche besaßen. Im weiteren Verlaufe sind die Knötchen viel blasser geworden und endlich verschwand jede Verdickung und Rötung, im Zentrum entstand jedoch eine Einsenkung.

Nach Riecke lassen sich als Zwischenform der Papeln und Flecken gelbbraune bis blaßgelbe, fleckenförmige Effloreszenzen konstatieren. Die Oberfläche zeichnet sich durch eine leicht runzelige Beschaffenheit, durch prägnantes Hervortreten der Hautfelderung aus.

Die Schuppung, welche auch zu dem Bilde dieser Erkrankung gehört, ist meistens in einheitlicher Weise mit den Ausdrücken: lamellöse oder feine Schuppen, kleienförmige oder kleine aufliegende, diskrete Schuppung oder auf ähnliche Weise beschrieben worden. Im allgemeinen könnte man sagen, daß bei einigen Autoren mehr, bei anderen weniger Gewicht auf die Bildung der Schuppen gelegt wird.

Nur Pinkus und Buček (Fall II) notieren in ihren Fällen, daß nach Ablösung der Schuppen eine feuchte glänzende Fläche zutage aufgetreten ist — was auch in meinem Falle zeitweise vorgekommen ist und was der Reizung der erkrankten Haut durch irgendwelche äußere Momente (in meinem Falle auch nach starkem Abseifen im Bade) zugeschrieben werden muß. Die meisten Verfasser dagegen haben die Beobachtung gemacht, daß die Schuppen meistenteils leicht zu entfernen sind, ohne daß Blutung erfolgt, in einigen Fällen ist von den Autoren eine leichte Blutung nach der Schuppenabnahme beschrieben worden (ein Fall von Jadassohn, einer von Juliusberg). Diese Schuppung ist jedoch in allen beobachteten Fällen nicht gleichmäßig — einige Stellen zeigen keine Spur von Schuppung, einige sind wieder mit dünnen weißen Schüppchen bedeckt. Die Schuppung scheint von der Zeitdauer der Effloreszenzen abhängig zu sein. So sagt Juliusberg, daß die Primäreffloreszenz eine rote Erhebung mit sehr geringer Infiltration, erst glatt und ohne Schuppung, dann mit kleienförmiger zarter Schuppenabblätterung sei. In seinem ersten Falle (1897) begannen die Läsionen als Papeln, die sich bald verbreiteten und schließlich ein makulöses Aussehen darboten. Flecke und Papeln waren von feinen kleienförmigen Schuppen bedeckt, nur ab und zu waren die Schuppen von bräunlicher Farbe, nach deren Ablösung



gewöhnlich leichte Blutung eintrat. Arndt, Blaschko, Groß, Muschter u. a. lenken die Aufmerksamkeit auf punktförmige Hämorrhagien, welche unter stärkeren Insulten entstehen, was ein öfteres Phänomen bei dieser Erkrankung bilden soll. Jadassohn erwähnt in seinem ersten Falle (1894) über Knötchen mit einer fest anhaftenden Schuppe, in seinem zweiten drückt er die Meinung aus, daß nur die älteren Effloreszenzen, die blaß und flach sind, feinlamellöse, reichlichere Schuppung zeigen. Fast in allen Fällen von Brocq sind feinlamellöse Schuppen konstatierbar, es wurde jedoch auch nach Kratzen keine Blutung beobachtet, obwohl auch an den scheinbar schuppenlosen Stellen feine Schüppchen abnehmbar waren.

Ein Hauptmerkmal dieser Krankheitsform, welche in unserem Falle deutlich ausgeprägt war, bildet auch die Polymorphie des klinischen Bildes, welche sich nicht nur durch verschiedene Effloreszenzen (Knötchen, Flecke mit oder ohne Schuppung), verschiedene Größe derjenigen und ihre Farbe, welche von licht rosa bis bläulich-roter variieren kann, — aber auch durch verschiedene Anordnung und Gruppierung, auszeichnen. Die Knötchen und Flecke erscheinen teils isoliert, teils zusammenfließend. In dem letzteren Falle können die Effloreszenzen unregelmäßige Gruppen bilden, wodurch verschiedenartigste ringförmige, netzförmige, marmorierte Hauteffloreszenzen entstehen.

Dieser Polymorphie wegen hat Brocq drei verschiedene Typen seiner Parapsoriasis zusammengestellt. Die eine P. en gouttes ist einer Abortivform von Psoriasis guttata ähnlich, die zweite P. lichenoides steht dem Lichen ruber am nächsten, da der papulöse Charakter der Effloreszenzen und geringere Schuppenbildung diese Form auszeichnet. Der dritte Typus (P. en plaques), welchen er zuerst Erythrodermie pityriasique en plaques disséminées nannte, kommt unter dem am meisten bunten Bilde zum Vorschein, denn die Konfiguration der Flecke und Herde kann rund, oval, schleifen- oder ringförmig sein und die Anordnung der Effloreszenzen verschiedene Figuren bilden.

Viele Autoren sprechen daneben über gemischte



Formen oder Übergangsfälle, welche teilweise allen den erwähnten Typen ähneln können und in welchen alle bis jetzt beschriebenen Läsionen zur Beobachtung kommen (Werther, Muschter, Bušek [P. mixta]).

Es soll noch eine Erscheinung hervorgehoben werden, welche nicht ohne Bedeutung für die Beurteilung dieses Prozesses zu sein scheint. Zwischen den einzelnen Effloreszenzen nämlich bleiben mehr oder weniger ausgedehnte Stellen von normaler Haut oder solche Plätze, von welchen der Ausschlag mit der Zeit verschwunden ist und nur mehr oder weniger ausgeprägte Runzelung und deutliche Hautfelderung zum Vorschein kommt. Es gibt Verfasser, welche an der Stelle der im Schwunde begriffenen Effloreszenzen atrophische Plaques beschreiben. Crooker, R. beschreibt atrophische Stellen nach den Papeln. Im Falle Raschs erscheint die Haut verdünnt, wie ein zerknittertes Zigarettenpapier. Bogrow bezeichnet diesen Prozeß auf folgende Weise: In den Zwischenräumen können atrophische Bezirke bemerkt werden, die einen weißlich glänzenden Ton und ausgesprochene Runzelung und Fältelung ihrer Oberfläche zeigen. Arndt, Civatte und Groß meinen, daß die gefältelten, gerunzelten, leicht deprimierten Stellen wieder vollkommen verschwinden können. Lewtschenkow meint auch, daß durch Anhäufung der Schüppchen der eigentliche, leicht atrophische Zustand der Hautveränderungen maskiert wird. Ich habe schon in dem Krankheitsbilde meines Falles bemerkt, daß diese Stellen, die einen Eindruck der Atrophie machen, in der Wirklichkeit nicht atrophisch sind, da sie nach gänzlichem Verschwinden der Veränderungen zur Norm zurückkehren.

Der Fall von Mucha gehört zu den Ausnahmen, nachdem neben makulösen, leicht abschuppenden auch papulöse und papulo-nekrotische Effloreszenzen, die geringe entzündliche oder deutlich infiltrative Veränderungen zeigen und teilweise mit Hinterlassung variolaartiger Narben zur Abheilung kamen, beobachtet wurden. Diese letzteren scheinen daher den Tuberkuliden ähnlich zu sein, obwohl Pirquets und Alttuberkulinreaktion negativ ausfiel.



Zu den Besonderheiten dieses Krankheitsprozesses gehören noch die Erscheinungen, welche auf mehr oder weniger große vasomotorische Erregbarkeit der Gefäße zurückzuführen sind.

Die Krankheit kommt meistens bei jugendlichen Personen vor — die Fälle, welche später zur Beobachtung kamen, haben auch in den früheren Jahren angefangen und längere Zeit angedauert, ohne irgendwelche schwere Folgen für den Gesamtorganismus zu hinterlassen.

Es ist auch hervorzuheben, daß fast alle Fälle sich, obwohl im Verlaufe mehr oder weniger gebessert, als unheilbar erwiesen. Nur Herxheimer und Cohen haben nach Pilokarpin gänzliches Verschwinden der Effloreszenzen beobachtet. Cohen schreibt: Parapsoriasis ist nahezu ganz abgeheilt. Nur ganz vereinzelt finden sich noch lichenoide Papelchen, die aber etwas dunkleren, mehr bräunlichen Farbenton zeigen. An Stelle der abgeheilten Plaques finden sich gelbbraune Pigmentierungen. Muschter sagt nur, daß durch Pilokarpin das Exanthem sich bedeutend zurückgebildet hat.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde ein Hautstück aus dem unteren Teile des Rückens, aus Knötcheneffloreszenzen und schuppenden Flecken bestehend, exzidiert. Es soll auch zugegeben werden, daß diese Hautregion deutlich gereizt war d. h. daß sie im ganzen lebhaft rot gefärbt zum Vorschein kam.

Zweifelsohne die eigentliche anatomische Veränderung bildet die Kutis und nur hie und da das Epithel, im welchen die Läsionen eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen. Die Infiltration der Kutis, welche fast alle Autoren in ihren Beschreibungen erwähnen, befindet sich in den oberen Partien, namentlich im Papillarkörper und besonders im subpapillären Teile der Haut, meistenteils dem Gefäßverlaufe folgend. Das Infiltrat, besonders bei stärkerer Entwicklung, ist von unten ziemlich deutlich abgegrenzt. Unter dieser infiltrierten Zone ist kein Infiltrat zu sehen, sondern hie und da ist längst der Gefäße eine Vermehrung der Bindegewebszellen bemerkbar. In den

Infiltraten kommen keine Plasmazellen und nur hypertrophische Bindegewebszellen mit spongiösem Zytoplasma zum Vorschein; in den dichteren auch hie und da einzelne Mastzellen. Außer diesen Zellelementen sind auch zwischen den Infiltrationszellen Leukozyten zu finden, besonders in diesen Hautabschnitten, in welchen diejenigen auch im Epithel nachweisbar sind.

Das Epithel stellt sich auch nicht ganz normal vor und die in demjenigen vorgefundenen Veränderungen sind jedoch je nach den Hautabschnitten verschieden. An einigen Stellen scheint die Stachelschicht von normaler Dicke zu sein. Die Stachelzellen sind jedoch morphologisch verändert, da sie besonders in den oberen Schichten längst der Hautoberfläche stark verlängert liegen. An der Oberfläche befindet sich unmittelbar an der Stachelschicht die dickere parakeratotische Hornschicht, während die Körnerschicht gänzlich fehlt. Zwischen den Epithelzellen in allen Schichten sind Leukozyten, hie und da in den unteren Reihen der Hornzellen auch kleine Leukozytenansammlungen sichtbar. An einigen Stellen sind daneben die Verbreitungen der Interzellularspatien und einzelne Zellen der Stachelschicht zu Hohlräumen umgewandelt, in welchen der Kern geschrumpft liegt (Callomon, Heller). Es kann also an diesen Stellen ein inter- und intrazelluläres Ödem mit verminderter Färbbarkeit des Zellprotoplasmas nachgewiesen werden, was viele Autoren (Jadassohn, Buček, Pollitzer, Santi, White, Arndt, Callomon u. a.) in ihren Fällen beschrieben haben. Akanthose wurde nirgends beobachtet und die Epithelschichten in den ödematösen Partien meistenteils verdünnt. Fig. 3.

An anderen Hautabschnitten liegen die Stachelzellen, mit kernhaltigen Hornschichten bedeckt, in spärlicheren Schichten und sind von oben gedrückt, schwächer färbbar. Die unterste Epithelschicht besteht aus kleinen Zellen verschiedener Form und die höher gelegenen Reihen der Epidermiszellen sind längst der Oberfläche der Haut flach verlängert. Die Papillen fehlen fast gänzlich.

Es gibt auch Stellen, in welchen die Stachelzellen



gedrückt liegen, wo jedoch deutlich ausgeprägte Körnerschicht (stellenweise auch Doppelschicht) und leicht hyperkeratotische Hornschichten zutage treten.

Das Verhältnis der Epithelläsionen zu der infiltrierten Kutis stellt sich auf diese Weise vor, daß an den einen Stellen deutlich infiltrierte Haut ohne Papillen mit ödematösem Epithel und parakeratotischen Hornschichten bedeckt sind. In diesem Abschnitte sind auch inmitten des Infiltrates viele dilatierte Gefäßlumina zu sehen. Nebstdem kommen jedoch Stellen zur Beobachtung, wo die infiltrierte Kutis mit normalem Epithel, mit Körnerschicht und hyperkeratotischen Hornlamellen bedeckt erscheint. An diesen letzteren Hautabschnitten ist die Infiltration dichter, ohne Leukozyten und ohne erweiterte Gefäße, die Papillen dagegen fast normal bezeichnet. Fig. 4.

Es gibt aber auch solche Hautstellen, an welchen das ödematöse Epithel mit Parakeratose oder das normale mit Hyperkeratose auf nicht infiltrierter Kutis liegt. Hie und da jedoch scheinen die atrophischen Stachelschichten mit hyperkeratotischen Hornschichten gedrückt zu sein. Die Kutis, welche an diesen Stellen ohne Papillen zum Vorschein kommt, erhält nur etwas mehr Bindegewebszellen in der Gefäßumgebung. Fig. 5.

Das Kollagen zeigt in der Umgebung der Infiltrate keine eigentlichen Abnormitäten, ebenso die elastischen Fasern. Ich habe auch kein Elazin, welches Buček A. in seinen Fällen beschreibt, gesehen.

Aus dem klinischen Bilde einerseits, aus dem histologischen Bilde andererseits könnte man schließen, was aus diesen Bildern zu den eigentlichen Merkmalen dieser Erkrankung gehört und was nur als sekundäre, nachfolgende, unter den äußeren Einflüssen auf das Epithel, welches die infiltrierte Kutis bedeckt und auf das so stark erregbare Gefäßsystem, entstehende Veränderungen betrachtet werden soll.

Dem Vergleich der infiltrierten Stellen, von denen die einen mit ödematösem Epithel mit Parakeratose, die anderen mit fast, normalem mit Hyperkeratose verbunden,

bedeckt sind — könnte man entnehmen, daß die letzteren, welche ebenso wie die ersten ein Knötchen bilden, die prinzipielle, unkomplizierte Läsion darstellen. Diese Stellen dagegen, an welchen das Ödem des ganzen Hautabschnittes und Verhornungsabnormität stark zutage tritt, scheinen die Knötchen, welche auch klinisch lebhaft rot und schuppend zum Vorschein kommen, nachfolgend gereizt zu sein. Nach der Abnahme des gewöhnlich größeren als das Knötchen selbst und am Rande abgehobenen Schuppens ist das Knötchen glatt, glänzend und leicht feucht. Andere Papeln, die nicht gereizt erscheinen, sind von Anfang an glatt, ohne sichtbare Schuppen, welche sich schwer abheben lassen, ohne das Aussehen des Knötchens deutlich zu verändern.

Im weiteren Verlaufe, indem die Infiltration verschwindet, können die Knötchen klinisch und histologisch verschiedene Form haben. Wenn die Infiltrate allmählich an den ödematösen Stellen resorbiert wurden, bleibt das teilweise Ödem des veränderten Epithels, was klinisch den geröteten und mit großen, leicht abfallenden Schuppen bedeckten Hauteffloreszenzen entspricht. Außerdem sind leicht erhabene, rosa gefärbte, mit weniger deutlichen Schuppen bedeckte Stellen zu sehen, welche den fast normalen Stachelzellenschichten mit Hyperkeratose entsprechen. Diese letzteren entstehen entweder aus trockenen Knötchen nach teilweisem Verschwinden der Infiltration oder gehören zu dem eigentlichen anfänglichen Krankheitsbilde. In diesem letzteren Falle bilden die abortiven Knötchen kleinere Infiltrate, welche als rosarote, leicht erhabene Flecken mit diffusen unregelmäßigen Konturen klinisch sichtbar erscheinen.

Gerötete flache Stellen mit stark ausgeprägter Hautfelderung, welche den nicht infiltrierten, mit verdünntem Epithel bedeckten Partien entsprechen, scheinen atrophisch zu sein. Die Ursache dieses Aussehens ist die Dünnheit des abgeflachten Epithels, Mangel des Papillarkörpers, wodurch diese Stellen unterhalb der umgebenden Hautoberfläche liegen. Meiner Meinung liefert das histologische

Bild den Beweis, daß diese scheinbar atrophischen Partien nur zeitweise durch das Verschwinden der Infiltrate und Veränderung des Epithels deutlich abgeflacht erscheinen, da sie trotz längerer Dauer der Effloreszenzen mit der Zeit zur Norm zurückkehren. Fig. 5.

Aus der Analyse der klinischen und histologischen Bilder sollten welche Anhaltspunkte für die Beurteilung der Pathogenese dieser Erkrankung gefunden werden — es ist jedoch unmöglich daraus etwas Bestimmtes zu schließen. Es wurde schon früher erwähnt, daß das klinische Bild nicht in allen Fällen einheitlich ist, daß differente Krankheitsformen beobachtet werden, welche jedoch auf Grund der gemeinschaftlichen Merkmale in einen Krankheitstypus verbunden werden können, wie das Brocq und später auch andere Autoren gemacht haben. In den histologischen Bildern bemerkt man auch quantitative Differenzen, welche jedoch der Einheitlichkeit des mikroskopischen Bildes nicht widersprechen. Dieses Bild ist dagegen nicht so charakteristisch, daß es ermöglichen würde, aus demselben eine Diagnose zu stellen, nachdem es — den klinischen Erscheinungen entsprechend — ziemlich bunt zutage tritt. Es ist ebenso unmöglich, aus dem klinischen wie auch histologischen Bilde irgendwelche sichere Schlüsse über die Pathogenese dieser Krankheit zu ziehen. Es gibt jedoch genug klinische und histologische Merkmale, die bei der Differentialdiagnose alle diese Krankheiten ausschließen lassen, welche mit der besprochenen irgendwelche Ähnlichkeit haben, namentlich: Pityriasis rosea, seborrhoisches Ekzem, Psoriasis vulgaris, Lichenformen, Erythrodermia praemycotica. Diese Tatsache wurde von den Autoren dadurch bestätigt, daß klinisch verschiedene Fälle auf Grund der Differentialdiagnose zum gesonderten Krankheitstypus gerechnet wurden, obwohl einige Verff. diesen Typus in selbständige Krankheitsformen abspalten.

Die Pathogenese dieser Krankheit bleibt daher noch dunkel — es gibt nur einige Autoren (Civatte, Verotti, Milian, Pinard, Pick, Queurat, Pautrier), welche unsere Krankheit mit Tuberkulose in Zusammenhang



bringen wollen — es ist jedoch bis jetzt nicht gelungen, diese Meinung mit Sicherheit zu bestätigen. Wise meint dagegen, daß chronische vasomotorische, durch toxische Produkte hervorgerufene Störungen einen Hauptanteil bei der Pathogenese dieser Krankheit haben könnten. Die primären Veränderungen scheinen, seiner Meinung nach, im oberen Teile der Kutis stattzufinden und die Veränderungen in der Epidermis sekundärer Natur zu sein. Riecke meint auch, daß es sich um eine Angioneurose handeln dürfte. Aus den bisherigen Erfahrungen ist es sehr schwer zu urteilen, ob und in welchem Umfange die letzteren Autoren wirklich recht haben — es soll jedoch betont werden, daß eine erhöhte Erregbarkeit der Blutgefäße in so vielen bis jetzt beobachteten Fällen beschrieben worden ist.

Die therapeutischen Erfahrungen bei dieser Erkrankung geben auch nicht viele Anhaltspunkte für die Beurteilung der Pathogenese. Aus allen angewandten äußeren und inneren Mitteln wurden nur durch Sonnenbäder (Klausner) und Pilokarpininjektionen (Herxheimer, Kösler, Cohen, Muschter) gute Resultate erzielt. Cohen hebt hervor, daß bei beiden dieser Methoden unter Wärmezunahme der Haut eine Verbesserung der Hautzirkulation eintritt und infolgedessen das labile Gefäßsystem zur besseren und stärkeren Funktion und Ernährung angeregt werden muß.

Endlich noch einige Worte über die von Brocq vorgeschlagene Bezeichnung, Parapsoriasis, welche so oft gebraucht wird und welche im Verhältnis zu dieser Erkrankung, meiner Meinung nach, fremdartig klingt, da es schwer ist, irgendwelche eigentliche Verbindungspunkte mit Psoriasis vulgaris in klinischer wie auch histologischer Richtung zu finden. Lesser Fritz sagt: Prüfe man das vorliegende Krankheitsbild auf die für Psoriasis charakteristische Merkmale, so ist eigentlich kein einziges Charakteristikum der Psoriasis deutlich ausgeprägt. Diese Meinung scheint mir ganz richtig zu sein. Die klinischen wie auch histologischen Merkmale dieser Erkrankung erwägend

scheint mir die zuerst (1897) von Brocq gewählte Benennung: Erythrodermie viel passender und entsprechender zu sein. Es müssen jedoch noch welche Beiwörter zugegeben werden, um diesen abgesonderten Krankheitstypus besser zu charakterisieren. Es wäre ganz gut bezeichnend, wenn man zu dem Hauptnamen Erythrodermitis noch zwei Beiwörter: polymorpha (wie dies Werther proponiert) und chronica, beifügen würde.

Literatur.

Abraham. Soc. derm. London. 1902. 22./I. — Anthony. Journ. of cut. dis. 1906. — Arndt. Berl. derm. Ges. 1914. 16./III; Arch. f. Derm. T. C. — Bizzozero. Giorn. ital. des mal. vener. 1912. — Blaschko. Berl. dermat. Ges. 1909. 9./XI. — Bloch, Schweizer dermat. Ges. 1914. 23./VII. — Bogrow. Dermat. Zeitschr. 1911. — Brocq. Soc. dermat. franç. 1897; Annal. de dermat. 1902; Dermatol. prat. 1907. — Bucek, Augusta. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1904. Bd. XXXVII. — Bukowsky. Časop. lék. česk. 1915. — Callomon. Arch. f. Derm. T. CXIV. — Civatte. Annal. de dermat. 1906. — Cohen. Dermat. Zeitschr. 1914. — Corlett und Schultz. Journ. of cut. dis. 1909. — Csillag. Arch. f. Dermat. 1905. T. LXXVI. — Crooker, R. Journ. brit. of dermat. 1901. 1905. — Dagajew. Dermat. russ. 1913. — Dore. Royal soc. med. 1914. 21./V. — Endlitz. Soc. derm. franç. 1898. — Finger. Wiener derm. Ges. 1911. 6./XII. — Fox. Royal soc. of derm. 1912. — Gaston. Ann. de derm. 1901. — Groß. Arch. f. Dermat. 1916. T. CXXIII. — Halle. Berliner dermat. Ges. 1908. 10./III. — Heller. Arch. f. Derm. 1911. — Herxheimer u. Köster. Berl. klin. Woch. 1913. — Himmel. Arch. f. Derm. 1903. Bd. LXV. — Hodara. Dermat. Woch. 1912. Bd. LV. — Jadassohn. IV. deutscher derm. Kongr. 1894; Deutscher derm. Kongr. 1906; Festschrift Kaposi. 1900. — Jamieson. Assoc. med. brit. 1898. — Juliusberg. Arch. f. Dermat. 1897. Bd. XLI; Arch. f. Derm. 1899. Bd. L; Deutscher derm. Kongr. 1901. — Karschin. Derm. russ. 1913. — Kuznitzky. Breslauer derm. Ges. 1912. — Klausner. Derm. Woch. 1913. Bd. LVI. — Kreibich. Wien. klin. Woch. 1902. — Kühlmann. Straßburger derm. Ges. 1913. 29./V. — Leibkind. Dermatol. Zeitschr. 1915. — Lesser. Berl. derm. Ges. 1904. 13./XII. — Lewtschenkow. Derm. Woch. 1913. Bd. LVI. — Linser. Deutscher derm. Kongr. 1906. — Little. Royal soc. med. 1915. 6./XII. — Macleod. Royal soc. med. 1912. — Markuse. Berl. derm. Ges. 1906. 12./VI. — Meneau. Journ. of cut. dis, 1902. — Millmann. Dermat. russ. 1913. — Mucha. Wien. derm. Ges. 1911. 3./V.; Arch. f. Derm. 1916. Bd CXXIII. — Muschter. Arch. f. Derm. 1915. Bd. CXXI. — Neisser. IV. deutsch. derm. Kongr. 1894. — Oppenheim. Wiener derm. Ges. 1911. 6./XII. — Pautrier,

Fernet u. Françon. Franz. derm. Ges. 1913. — Perkel. Derm. russ. 1913. — Pick, W. Arch. f. Dermat. 1904. — Pinkus. Arch. f. Dermat. 1898. Bd. XLIII. — Pringle. Royal soc. med. 1914. 2./V. — Rasch. Dänische derm. Ges. 1902. 5./III. 1903. 4./II. — Ravogli. Journ. amer. m. assoc. 1901. — Riecke. Arch. f. Derm. 1907. Bd. LXXXIII. — Rille. Kongr. f. innere Med. 1905. — Róna. Arch. f. Derm. 1898. — Sakurane u. Okugawa. Japan. Zeitschr. f. Derm. 1909. — Scholtz. VII. deutscher derm. Kongr. 1901. — Sibley. Royal soc. med. 1913. 17./VII. — Spiegler. Wiener derm. Ges. 1904. 23./XI. — Strandberg. Stockholmer dermatol. Ges. 1912. — Török. Pester med. chir. Presse. 1901; Mračeks Handbuch. — Trimble. Journ. amer. assoc. 1909. — Unna. Histopathologie. 1894. — Unna, Santi u. Pollitzer. Monatsh. f. pr. Derm. 1890. Bd. X. — Veress. Gyógyászat. 1909. — Verotti. Arch. f. Derm. 1909. Bd. XCVI. — Werther. Derm. Ztschr. 1915. — White. Amer. Derm. Ass. 1900. 1./V.; Journ. of cut. dis. 1900. — Wise. New-York med. Journ. 1915. — Wiśniewski. Poln. Zeitschr. f. Derm. 1913. — Zumbusch. Wiener derm. Ges. 1909. 23./XI.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. LII u. LIII ist dem Texte zu entnehmen.

Aus der k. k. deutschen dermatologischen Klinik in Prag.

Zur Pathogenese der Psoriasis.

Von **C. Kreibich**.

Zur Stützung der neuropathischen Hypothese werden bei Psoriasis ähnlich wie bei Lichen ruber planus psychische Einflüsse, deprimierter Gemütszustand, Schreck, geistige Anstrengung etc. angeführt. Experimente liegen nicht vor, wären auch schwer anzustellen. Im Krieg gehen psychische und dyskrasische Momente parallel, so daß über den Einfluß der Psyche bis jetzt wohl beweisendes Material nicht vorliegt.

Verwertbarer für die neuropathische Entstehung ist schon die Ausbreitung von Psoriasis entsprechend irgendwelcher Nervenanordnung. Seit man Lues im Nervenverlauf sich lokalisieren sah, spricht systematisierte Anordnung nicht mehr gegen den infektiösen Charakter einer Erkrankung. Nun ist zwar die infektiöse Theorie bei Psoriasis als erledigt anzusehen, immerhin könnten aber toxische oder dyskrasische Einflüsse die Reizung in einem Nervengebiet z. B. zu einer systematisierten Lokalisation benützen und es wäre somit auch in diesen Fällen kein reiner Beweis für die nervöse Entstehungsart der Psoriasis zu finden.

Anders verhält es sich mit dem bekannten Fall Kuznitzkys (Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. XXXVIII). Hier entstand 5 Wochen nach einer Daumenschnittwunde Psoriasis zuerst in der Nähe der Verletzung, dann an demselben Arm, endlich an derselben Körperhälfte und blieb streng halbseitig. Dieser Fall kann nur nach der nervösen Theorie erklärt werden und erinnert in seinem Ablauf an einen Zoster traumaticus, den ich mit Polland gesehen und den letzterer auch im Sinne meiner Reflextheorie ge-

deutet hat. Hier entstanden die ersten Bläschen in einem schmerzhaften traumatischen Keloid am Handrücken, es folgten Bläschen an demselben Arm, dann war die Erkrankung einige Zeit auf derselben Körperhälfte lokalisiert und wurde endlich universell. Was in dem Falle Kuznitzkys Psoriasiseffloreszenz war, war hier Zosterbläschen.

Man kann sich mittels der Oxydasenreaktion leicht überzeugen, daß in dem Infiltrat der Psoriasis reichlichst exsudative Leukozyten vorhanden sind, man kommt also mit der angioerethischen Hyperämie, wie sie seinerzeit Kuznitzky (1897) angenommen hat, nicht mehr aus und muß Entzündung unter Nerveneinfluß annehmen.

Als Beitrag zu dieser Auffassung sei kurz folgender Fall beschrieben. Er beweist das gleiche, wie der Fall Kuznitzkys, gleichsam im Negativ, insofern hier unter Nerveneinfluß nicht Entstehen sondern Verschwinden der Psoriasis vorliegt.

C. S., 27 Jahre alt (der Fall wurde von Prof. Schloffer der Klinik zugewiesen als „Psoriasis mit Rückbildung derselben an der verletzten Körperhälfte"), leidet seit dem 6. Lebensjahre an Psoriasis und wurde damit in den verschiedensten Großstädten behandelt. Sie zeigte eine vorwiegend stationäre Lokalisation und war immer rechts stärker ausgebildet als links. So reichte sie vom rechten Oberarm bis zum Handgelenk in einem zusammenhängenden Herd und weiß Patient noch jetzt einige schwächer pigmentierte Stellen als Orte früherer Effloreszenzen anzugeben. In gleicher Weise war der rechte Unterschenkel von der Patella bis zum Sprunggelenk rechts stärker als links befallen. Weiters waren beide Ohrmuscheln von Psoriasis eingenommen, welche Lokalisation für ihn bei seinem Beruf als Kellner besonders störend war. Der übrige Körper frei.

Am 15. August 1916 wurde Patient durch eine Schrapnellfüllkugel an der rechten Schulter verletzt. Die Kugel drang in die Schulter ein, zertrümmerte das Schulterbein und drang am Oberarm nach innen vom Sulcus bicipitalis internus, also nach innen vom Nervenverlauf nach außen, woselbst sich eine etwa 3 *cm* lange Narbe zeigt. Bewegungsbehinderung im Schultergürtel, keine Lähmung der Handmuskulatur, hingegen herabgesetzte Empfindung in einem Streifen, der von der Ellbeuge bis zum Handgelenk zieht u. zw. sowohl gegen Berührung wie auch gegen Schmerz. Schon nach der Abnahme des ersten Verbandes, der von der Schulter bis zum Vorderarm reichte, bemerkte Patient eine deutliche Rückbildung der Psoriasis der rechten Seite, worauf die Psoriasis daselbst bald ganz verschwand, sich auch am Unterschenkel und Knie und am Ohr zurückbildete.



Status praesens: Rechter Arm ist vollkommen frei von Psoriasis. Linker Arm zeigt am Oberarm einen kindhandtellergroßen Herd konfluierter, meist schuppender Psoriasiseffloreszenzen. Rechte Ohrmuschel vollkommen frei, linke Ohrmuschel in der oberen Hälfte von Psoriasis eingenommen. Rechte Kniescheibe zeigt einen aus drei nummulären Effloreszenzen konfluierten kleinen Herd, der Unterschenkel frei bis auf zwei hellergroße konfluierte Herde im unteren Drittel des Schienbeines. Links: Kniescheibe von einem etwa doppelt so großem Herd wie rechts eingenommen, davon durch einen Streifen normaler Haut getrennt ein konfluierter alter Psoriasisherd, welcher fast die ganze Schienbeingegend einnimmt und bis zum Schuhrand reicht. Patient gibt ganz präzis an, daß auch am rechten Unterschenkel früher die Psoriasis stärker war als links und daß sie sich ähnlich wie am Arm nach der Schußverletzung bis auf die jetzigen Reste, welche beiläufig die obere und untere Grenze des früheren Herdes darstellen, zurückbildete.

Das rasche Verschwinden der Psoriasis am Oberarm nach einer Schußverletzung des Schultergürtel spricht für den Einfluß des Nerven. Immerhin; würde es sich nur um Rückbildung der Schuppenflechte am Arm handeln, so könnte gegen den rein nervösen Einfluß ganz allgemein eingewendet werden die Nähe der Verletzung, der bis zum Handgelenk reichende Okklusivverband, kurz die geänderten Verhältnisse, in welche der verletzte Arm gekommen ist. So wenig Berechtigung diese Einwendungen auch haben, vollkommen eindeutig spricht der Fall für die nervöse Theorie erst durch die gleichzeitige Rückbildung der Psoriasis am Knie und Unterschenkel, sowie am Ohr, an der verletzten Körperhälfte. Hier waren die psoriasiskranken Stellen unter den gleichen äußeren Verhältnissen wie links, wo eine Rückbildung nicht erfolgte.

Zur Erklärung der Rückbildung an der verletzten Körperhälfte müssen jene fernwirkenden reflektorischen Nerveneinflüsse herangezogen werden, wie sie von mir bei den Angioneurosen ausführlich beschrieben wurden.



Aus der k. k. deutschen dermatologischen Klinik in Prag.

Zur Kenntnis der Schweißdrüsenkörperchen.

Von **C. Kreibich.**

Bekanntlich haben Babes und Unna in den Schweißdrüsen lepröser Haut durch Karbolfuchsin färbbare säurefeste Körperchen gefunden, welche sie als Bazillentrümmer auffaßten. Tschlenoff brachte den Beweis, daß es sich um einen physiologischen Befund handelt. Nach meinen Untersuchungen über Kernprotoplasmabeziehung, die bisher zu zum Teil schon bestätigten Resultaten, beim Keratohyalin, bei den Nisslschollen und bei den Mastzellen Granula, führten, war es um so naheliegender, auch die Knäueldrüsenkörperchen zur Untersuchung heranzuziehen, als ja auch das Keratohyalin eine gewisse Säurefestigkeit zeigt und die Säurefestigkeit der Schweißdrüsenkörperchen in einer ähnlichen Kernbeziehung ihren Grund haben konnte. Als Ausgangsmaterial diente ein Fall von Sklerodermie, weil hier die Körperchen in großer Zahl nachweisbar waren. In einigen Nävi war ihre Zahl gering, wechselnd in Stücken von normaler Haut der Achselfalte. Da sich herausstellte, daß in Schnitten aus demselben Stück die Körperchen weniger gut nachweisbar waren, wenn man den Paraffinschnitt am Objektträger färbte, in größerer Zahl und deutlicher zur Darstellung kamen, wenn der Schnitt noch in Paraffin, auf der Farblösung ausgebreitet, gefärbt wurde, so wurde letztere, von mir bereits öfters erwähnte Methode gewählt. Die Stücke waren in Müller oder nach van Gehuchten fixiert. Die Fixation scheint ohne größeren Einfluß; der Schnelligkeit wegen kann somit letztere Fixation vorgezogen werden.

Die besten Färbungsresultate erhält man mit Methylgrünpyronin in etwas protahierter Färbung.



Es zeigt sich dabei, daß die Schweißdrüsenkörperchen aus dem Kern hervorgehen. Hiefür spricht: 1. Es bestehen ab und zu feinste fadenförmige Verbindungen zwischen Kern und Körperchen. Die Darstellung und Sichtbarmachung dieser Verbindung ist Sache der Technik.

2. Es lassen sich in den meisten Körperchen zwei Schichten erkennen; eine periphere, die in ihrer grünblauen Färbung dem Nuklein und eine zentrale, die pyroninrot gefärbt, dem Nukleolin entspricht. So haben die Körperchen Ähnlichkeit mit Nukleolen, was schon Tschlenoff gesehen. Er sagt; „Einige Male — in Fällen, in denen die Körnchen nur spärlich vorhanden waren — erinnerten sie an Nukleoli, doch waren sie in den meisten Fällen für solche viel zu reichlich; sie lagen deutlich außerhalb der Kerne; sie färbten sich mit manchen Kernfarben (z. B. Hämalaun) nicht, anderen Farben gegenüber verhielten sie sich anders als Nukleolen (wurden z. B. mit der Bioudi-Heidenhainschen Methode dunkelgrün und nicht rosarot, wie die Nukleolen)." Wegen der Lagerung außerhalb der Kerne käme natürlich nur eine Ähnlichkeit mit den aus dem Kern ausgestoßenen Kernkörperchen in Betracht, wie wir letztere schon bei den Untersuchungen über Keratohyalin erwähnt und seither bei den verschiedensten Zellen als einen anscheinend physiologischen Vorgang wiederholt gesehen haben.

Es bestehen aber ganz deutliche Unterschiede zwischen diesen ausgewanderten Kernkörperchen und den Schweißdrüsenkörnchen. Erstere behalten doch mehr minder die färberischen Eigenschaften des Kernkörperchens, zeigen deutlich im Zentrum des Nukleolin, sind rings von einem lockeren Mantel von mitgenommenen Nuklein umgeben und haben nicht die Eigenschaft runder, etwas stärker lichtbrechender Tropfen. Die Schweißdrüsenkörperchen haben letztere Eigenschaft, das Nuklein ist am Rand in Form eines Ringes oder Halbringes angeordnet, oft ist eine Differenzierung nicht mehr möglich und man erkennt nur, daß in dem Tropfen beide Farbqualitäten

vorhanden sind, was bei älteren Körperchen als Mischung der beiden Substanzen gedeutet werden kann. Es wiederholt sich eben hier das gleiche wie beim Keratohyalin, Nisslschollen, Mastzellen-Granula, daß auch die ausgestoßenen Schweißdrüsenkörperchen zum Teil die färberischen Eigenschaften des Kernes zeigen und dann sich doch wieder anders verhalten. Um nichts zu präjudizieren, haben wir damals gesagt, daß diese Tatsache auf veränderte chemische und physikalische Eigenschaften zurückzuführen ist, welche die Körperchen, gleichgültig ob jetzt Keratohyalin oder Schweißdrüsenkörperchen, vorwiegend in dem verschiedenen Medium des Zytoplasmas erhalten. Es geht eben früher oder später die Struktur verloren und es scheint eine Verflüssigung einzutreten, die zu echten Tropfen führt. Damit hängt dann zusammen eine gewisse Säurefestigkeit, Gramfestigkeit, frühere und intensivere Färbung als beim Kern bei Anwendung verdünnter Farblösung, stärkere Lichtbrechung usw.

So färben sich z. B. mit polychromem Methylenblau die Körperchen licht grünblau, während der Kern dunkel violettblau ist; es kann mit Methylgrünpyronin der Kern ganz blaß gefärbt sein, während die Körnchen intensiv gefärbt hervorspringen. Liegen die Körnchen länger im Protoplasma, so überwiegt die pyroninrote Färbung und es hatte einigemale den Anschein, als ob die Körnchen in dieser Form ins Lumen der Schweißdrüse gelangen würden; doch müßte letzteres noch strikte an der Serie bewiesen werden.

Zusammenfassung: Die säurefesten Körperchen in den Epithelien der Knäueldrüsen stammen aus dem Kern. Dies geht hervor aus feinen fadenartigen Verbindungen zwischen Kern- und Schweißdrüsenkörperchen und aus der Tatsache, daß man in ihnen Nuklein und Nukleolin nachweisen kann.



Aus dem Dermatologischen Stadtkrankenhause II
Hannover-Linden.
(Dirigierender Arzt Dr. Stümpke.)

Über die Beziehungen zwischen Erythema nodosum und Lues.

Von **Gustav Stümpke**.

Das Vorkommen von Erythema nodosum bei Lues ist bekannt. So erwähnt Buschke (1), daß es im Verlauf der sekundären Syphilis, noch seltener im Verlauf der Spätperiode zu Hauteruptionen kommt, die dem Erythema nodosum sowohl nach der klinischen Seite hin, wie bezüglich der Lokalisation gleichen; Buschke (1) läßt es unentschieden, ob es sich hierbei um eine spezifische Affektion handelt oder ob man eine rein zufällige Vergesellschaftung anzunehmen hat. In ähnlicher Weise äußert sich von Zumbusch (2), auch er betont das Vorkommen des Erythema nodosum speziell im Sekundärstadium der Lues und läßt die Frage offen, ob ein direkter Zusammenhang mit der Syphilis vorliegt. Auch Ehrmann (3) erwähnt in seinem vergleichend diagnostischen Atlas der Hautkrankheiten und der Syphilide das Vorkommen nodöser Syphilide an den unteren Extremitäten bzw. an den Unterschenkeln. Er beschreibt diese Effloreszenzen als in der Hauptsache blaurote Knoten, die in ihrer klinischen Konfiguration einem älteren Erythema nodosum sehr ähnlich sind. Als pathologisch anatomische Grundlage erwähnt E. luetische Phlebitiden und Periphlebitiden. Im übrigen sollen sie teils allein, teils in Verbindung mit anderen syphilitischen Erscheinungen zur Beobachtung gelangen. E. Hoffmann (4) hat das Krankheitsbild des Erythema nodosum syphiliticum, bei dem es sich vornehmlich um knotenförmige Venenentzündungen handelt, von der Gruppe anderer nodöser Syphilide abgegrenzt und darauf aufmerksam gemacht,



daß in solchen Fällen zuweilen auch Kombinationen mit dem Erythema multiforme als Erythema nodosum et multiforme syphiliticum beobachtet werden.

Neuerdings haben sich noch weiter über die Frage Erythema nodosum bei Lues geäußert Janson (5). In dem Jansonschen Falle handelt es sich um eine sekundäre Lues mit kleinpapulösem Exanthem, Neigung zu Hämorrhagien und einem Erythema nodosum, das dem idiopathischen durchaus ähnlich ist. Ob das Erythem zugleich mit dem luetischen Exanthem aufgetreten ist, konnte nicht konstatiert werden; Reizserum der Erythemknoten und Schnittpräparate enthielten keine Spirochaeten. Trotzdem ist die Lues nach Ansicht des Verfassers für das Auftreten des Erythema nodosum verantwortlich zu machen. Durch Salvarsan wurde Lues wie Erythem gleichzeitig zurückgebracht. Weiter berichtet Gueit (6) über eine 17jährige Prostituierte, die wegen Lues (Roseola, breite Kondylome, Plaques muqueuses) in seine Behandlung kam. Es wurden Hektin und Hg.- Injektionen vorgenommen. Nach Verschwinden der luetischen Symptome entstand an den Unterschenkeln ein Exanthem von dem Aussehen eines typischen Erythema nodosum, das in etwa 8 Tagen zur Abheilung kam. Auch Leviseur (7) äußert sich in einer Arbeit über Erythema nodosum syphiliticum zusammenfassend dahin, daß das Erythema nodosum eine Form der Syphilis sei und zwar daß man es unter die malignen Syphilisformen zu rechnen habe, der Gummen vorausgehen oder begleitend folgen.

Da wir in letzter Zeit Gelegenheit hatten, 3 Fälle von Erythema nodosum im Verlaufe der Lues zu beobachten, halten wir es im Interesse der weitern Klarstellung dieser Befunde für erwünscht, darüber zu berichten.

I. R. Dora, 28 Jahre, Arbeiterin.

Aufnahme ins Krankenhaus: 8. Februar 1917.

Anamnese: April vorigen Jahres partus (Hebammenlehranstalt Hannover). Kind November voriges Jahr an Krämpfen gestorben.

Seit November v. J. hat die Kranke Ausfluß aus der Scheide, sie suchte einen Arzt auf, der Scheidenspülungen verordnete; außerdem konstatierte dieser Gebärmuttersenkung und verordnete der Patientin



das Tragen eines Ringes. Januar 1917 ließ sich die Kranke dann in der Poliklinik der Hebammenlehranstalt untersuchen, dort wurden ihr heiße Scheidenspülungen empfohlen, die sie auch etwa 14 Tage lang ausführte. Patientin hat nun ferner seit etwa 8—14 Tagen Drüsenschwellungen (?) in beiden Leistenbeugen; offenbar deswegen erfolgt Überweisung ins Krankenhaus II. Sonst will Patientin in der Hauptsache gesund gewesen sein.

Status praesens: Ziemlich große Patientin in etwas herabgesetztem Kräfte- und Ernährungszustand.

Haut- und Schleimhäute sehr blaß.

Innere Organe ohne nachweisbare Veränderungen.

Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Die Scheidenschleimhaut scheint etwas geschwollen, doch läßt sich Sicheres nicht feststellen, da Patientin zur Zeit starke Menses hat. In beiden Leistenbeugen sind eine Reihe von im Durchschnitt haselnußgroßen, nicht druckschmerzhaften Drüsenschwellungen vorhanden. Außerdem sind auch die Axillar,- Hals- und Submaxillardrüsen in geringem Grade geschwollen, deutlich von einander abzugrenzen und nicht druckschmerzhaft.

An der Haut und an den sichtbaren Schleimhäuten sind irgendwelche Symptome für Syphilis nicht vorhanden.

12./II. Eine wiederholte Inspektion der Genitalien ergibt wiederum keinen sicheren Befund für Syphilis. Auch die Untersuchung des übrigen Körpers verläuft in dieser Beziehung wieder ergebnislos.

Die Wassermann-Reaktion zeigt ein stark positives Ergebnis.

15./II. Auch eine wiederholte Wassermann-Reaktion fiel stark positiv aus.

Gonorrhoe konnte bis jetzt nicht festgestellt werden.

Es liegen 2 negative Präparate aus Urethra und Cervix vor. Danach handelt es sich offenbar um eine sekundäre Lues mit diffusen Drüsenschwellungen und stark positiver Wassermannreaktion, allerdings ohne Erscheinungen an Haut- und Schleimhäuten.

Dementsprechend soll eine kombinierte antisyphilitische Behandlung eingeleitet werden.

16./III. Die Patientin hat bis jetzt 3 intravenöse Salvarsaninjektionen à 0·4 und 5 Einspritzungen salizylsauren Quecksilbers à 0·1 erhalten.

Die Drüsenschwellungen sind wesentlich zurückgegangen.

Klinische Erscheinungen an Haut- und Schleimhäuten stellten sich nicht ein. Die Patientin hat im übrigen diese Behandlung gut vertragen. Sie hatte einmal nach einer Salvarsaninjektion und einmal nach einer Quecksilbereinspritzung eine Temperatursteigerung mäßigen Grades; sonst gibt ihr Befinden indes zu Klagen keinen Anlaß.

18./III. Die Patientin hat über Nacht Anschwellungen an den Vorderarmen und Unterschenkeln bekommen und klagt über heftige



Schmerzen an den erkrankten Teilen. Außerdem gibt sie an, daß sie seit einigen Tagen an Kopfschmerzen leide. Die Temperatur ist seit gestern subfebril. (37·8).

Die Inspektion ergibt, daß an den Unterschenkeln, größtenteils über der Tibiakante, aber auch lateral davon, haselnuß- bis walnußgroße, hell- bis bläulichrote, sehr druckschmerzhafte Knoten aufgeschossen sind, die teilweise eine mehr kreisrunde, teilweise mehr oblonge Gestalt aufweisen. Einzelne der Knoten sind auch ineinander übergeflossen. Ganz ähnlich sieht das Bild an der Streckseite der Vorderarme und speziell an der Streckseite der Ellenbogengelenke aus, nur mit dem Unterschiede, daß die Effloreszenzen hier wesentlich kleiner sind als an den unteren Extremitäten.

Die Haut des übrigen Körpers ist frei von irgendwelchen Hauterscheinungen.

Der Patientin werden heiße Bäder und Aspirin, 0·5 3 m. tgl 1 Pulver verordnet.

26./III. Die zuerst beschriebenen älteren Knoten sind in Rückbildung begriffen und nicht mehr so schmerzhaft, dagegen ist ein neuer Schub an beiden Ellenbogen aufgetreten.

Die Patientin klagt nach wie vor über ziemlich heftige Kopfschmerzen.

6. Einspritzung salizylsauren Quecksilbers.

28./III. Es sind ziemlich beträchtlich große Knoten über dem r. Fußgelenk aufgetreten, deren ganze Konfiguration den an den Unterschenkeln befindlichen sehr ähnlich ist.

29./III. An der Streckseite des r. Ellenbogengelenks zeigt sich eine neue, etwa walnußgroße Effloreszenz des Erythema nodosum.

30./III. Patientin erhält 0·4 Salvarsan intravenös (4. Injektion).

2./IV. Bei der Kranken sind bis auf die Knoten am r. Ellenbogengelenk Effloreszenzen der oben beschriebenen Art nicht mehr zu erkennen. Erwähnenswert erscheint, daß sämtliche Knoten abgeheilt sind, ohne klinisch irgendwelche Residuen zu hinterlassen.

7./IV. 8 Einspritzungen salizylsauren Quecksilbers.

12./IV. Die Wassermann-Reaktion ist negativ geworden.

II. S. Elisabeth, 23 Jahre, Arbeiterin.

Aufgenommen am 17. Februar 1917.

Anamnese: Patientin wird vom Krankenhaus I, wo sie vom 27. Januar bis 17. Februar 1917 wegen Diphtherieverdacht beobachtet wurde, überwiesen, weil sich in der Zwischenzeit Zeichen für Syphilis bemerkbar machten.

Die S. gibt an, daß sie zuerst an den Knien, vor etwa 10 Tagen, bunte resp. rote Flecke bemerkt habe, später sind dann auch die Unterschenkel, die Arme und andere Körperteile hinzugekommen. Die Flecke an den Armen und Beinen haben der Patientin recht lebhafte Schmerzen verursacht. Momentan hat Patientin keine wesentliche Beschwerden mehr.



Vor 2 Jahren hatte die Kranke einen Lungenspitzenkatarrh, sie wurde damals $^{3}/_{4}$ Jahr in einer Privatklinik in Berlin auf Kosten einer Krankenkasse behandelt. Patientin hat dort u. a. Tuberkulineinspritzungen erhalten, auch Flüssigkeiten zum Einnehmen bekam sie. Damals besserte sich der Lungenspitzenkatarrh der Kranken sehr erheblich.

Im Alter von 12 Jahren hatte die Patientin Veitstanz, wurde etwa 1 Jahr lang in der Hannoverschen Kinderheilanstalt deswegen behandelt. Als Kind hatte sie außerdem noch die Masern.

Seit ihrem 18. Lebensjahre leidet sie ferner noch an Weißfluß, doch hat sie keine wesentlichen Beschwerden mehr davon gehabt.

Status praesens: Mittelgroß, in leidlichem Kräfte- und Ernährungszustand.

Innere Organe ohne nachweisbare Veränderungen. Herzaktion gleich und regelmäßig, keine Geräusche an den Ostien zu hören.

Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Haut- und Schleimhäute sehr blaß.

Vor allem an den Unterschenkeln und an den Vorderarmen, wesentlich weniger an den Oberschenkeln und an den Oberarmen, ganz vereinzelt an der Haut des Gesichtes und des Stammes, sieht man eine Reihe solider, stark erhabener, hellroter, blauroter bis blauvioletter, im Durchschnitt erbsen- bis markstückgroßer Knoten, die eine ausgesprochene Druckschmerzhaftigkeit besitzen.

Ganz vereinzelte Knoten, so einige im Gesicht, sind auch leicht oberflächlich erodiert. Die größten und offenbar frischesten Knotenbildungen imponieren an den Unterschenkeln.

An den Innenflächen der großen Schamlippen sind einige etwa linsengroße, ziemlich kreisrunde, flache Erosionen vorhanden, die nach ihrem ganzen klinischen Bilde an syphilitische Papeln erinnern. Exemplare der Spirochaete pallida lassen sich mittels des Tusche- und Dunkelfeldverfahrens nicht feststellen.

Ein diffuses Exanthem am Stamm ist nicht vorhanden. Drüsenschwellungen bestehen in geringem Grade in den Leistenbeugen und in der Halsgegend.

Die Wassermannreaktion ist stark positiv.

18./II. Eine Inspektion der Halsorgane ergibt, daß beide Tonsillen und weicher Gaumen, ebenso wie die Uvula geschwollen und gerötet sind. Spezifische Manifestationen der Lues sind an ihnen nicht festzustellen.

Die subjektiven Beschwerden der Kranken bestehen im Gegensatz zu Fall I nicht in Kopfschmerzen, sondern in Gliederschmerzen und Gelenkschmerzen. Die Kranke klagt vor allen Dingen über Schmerzen in den Ellenbogen-, Hand-, Knie- und Fußgelenken, hat außerdem natürlich auch Schmerzen, vor allem nach Druck, an den geschwollenen Knoten.

Verordnet werden zunächst Gurgelungen mit essigsaurer Tonerde und Halsprießnitz; auf die Gelenke: heiße Kataplasmen; auf die



Effloreszenzen des Erythema nodosum: Zinkpaste. Ferner erhält die Kranke Aspirin: 0·5 3 mal tgl. 1 Pulver.

20./II. Die Wassermannreaktion ist stark positiv ausgefallen.

22./II. Dieser Befund wird anläßlich einer zweiten Untersuchung bestätigt.

Ferner wurden in den letzten Tagen regelmäßig die am Genitale erwähnten und beschriebenen Papeln nach Spirochaete pallida untersucht, mittels der oben angegebenen Verfahren. Die Resultate waren immer negativ. Mit Rücksicht auf den einwandsfreien Ausfall der Wassermannreaktion wird eine kombinierte antisyphilitische Behandlung eingeleitet.

25./II. An den Unterschenkeln sind mehrere neue Knoten aufgetreten, die ihrer ganzen klinischen Konfiguration nach den oben beschriebenen Effloreszenzen gleichen, höchstens etwas kleiner sind als die oben beschriebenen. Die älteren Effloreszenzen nehmen teilweise in der Rückbildung einen reinen blauen Ton an; Pigmentierungen wurden bis jetzt nicht beobachtet.

28./II. Die Untersuchung des behaarten Kopfes ergibt heute 10—12 kaum linsengroße, ziemlich kreisrunde, größtenteils mit Borken bedeckte Effloreszenzen, die der Kranken etwas Juckreiz, aber keine wesentlich anderen Beschwerden verursachen. In dem Reizserum dieser Effloreszenzen konnten Exemplare der Spirochaete pallida nicht festgestellt werden. Der klinische Befund spricht für Impetigo capitis syphilitica.

3./III. Gonorrhoe besteht bei der Patientin nicht. Es liegen 3 negative Präparate aus Urethra und Cervix vor.

12./III. Die Patientin hat bis jetzt 3 intravenöse Salvarsaninjektionen à 0·4 und 2 Einspritzungen salizylsauren Quecksilbers à 0·1 erhalten. Sie hat die Behandlung bis jetzt gut vertragen. Nach der zweiten Quecksilbereinspritzung hatte sie vorübergehende Temperatursteigerung bis 38·5.

Die am Genitale und auf der behaarten Kopfhaut beschriebenen Effloreszenzen sind völlig abgeheilt. Ebenso ist vom Erythema nodosum bis auf Reste (blaue Verfärbungen der Haut und mäßige Abschilferung derselben an manchen Teilen) nichts mehr festzustellen. Jedenfalls sind neue Erscheinungen nicht mehr aufgetreten.

2./IV. Die Patientin erhielt bis jetzt 4 Salvarsaninjektionen und 5 Einspritzungen salizylsauren Quecksilbers.

Sie ist zur Zeit vollkommen beschwerdefrei.

Von Syphilis sowohl wie vom Erythema nodosum ist klinisch nichts mehr festzustellen.

10./IV. 6. Einspritzung salizylsauren Quecksilbers.

12./IV. Die Wassermann-Reaktion ist negativ geworden.

III. V. Gertrud, 8 Jahre, Schulkind.

Aufgenommen 11. Dezember 1916.

Anamnese: Das Kind hat wegen einer angeblich syphilitischen Augenentzündung 10 Wochen im Henriettenstift Hannover gelegen und



machte dort eine 4 Wochen dauernde Schmierkur durch. Außerdem wurden die Augen lokal behandelt: zuerst mit Tropfen, später mit gelber Salbe. Durch die Behandlung ist eine wesentliche Besserung eingetreten; die Verlegung in unser Krankenhaus erfolgt zwecks Weiterbehandlung mit Salvarsan.

Aus der Anamnese geht noch hervor, daß die kleine Patientin seit etwa 2 Jahren mit den Augen kränkelt; ganz besonders schlimm ist es aber erst in dem letzten halben Jahr geworden.

Im übrigen soll das Kind in der Hauptsache gesund gewesen sein.

Eltern beide gesund, Geschwister nicht vorhanden.

Status praesens: Herabgesetzter Kräfte- und Ernährungszustand. Innere Organe ohne nachweisbare Veränderungen. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Haut- und Schleimhäute blaß.

Beide Corneae verschleiert, und zwar in mehr diffuser Form; Defekte sind auf denselben nicht mehr festzustellen. Zähne in der Wechselperiode befindlich, machen rhachitischen Eindruck, einige Backenzähne zeigen große Karies. Sonst sind an Haut und Schleimhäuten verdächtige Zeichen für Syphilis nicht zu finden.

Die Wassermannreaktion ist stark positiv.

Das Kind wird einer Salvarsantherapie unterzogen.

5./I. Bei der Kleinen liegt auch Gonorrhoe vor. Nachdem bei den beiden ersten Untersuchungen weder aus Harnröhre noch aus der Scheide ein positiver Befund in diesem Sinne erhoben werden konnte, lassen sich bei der dritten Untersuchung einwandsfreie Gonokokken feststellen, ein Befund, der auch bei weiteren Untersuchungen bestätigt wird.

12./II. Die Kleine hat bis jetzt 6 Salvarsaninjektionen intramuskulär à **0·05** erhalten.

Der Augenbefund hat sich wesentlich gebessert.

20./II. Die Wassermannreaktion ist noch stark positiv.

20./III. Das Kind erhielt die 9. Salvarsaninjektion.

26./III. An beiden Unterschenkeln, und zwar hauptsächlich über den Schienbeinkanten, sind eine Reihe von teilweise zusammenhängenden, hell-bläulichroten Knoten aufgetreten, die teilweise Walnußgröße erreichen.

Eine wesentliche Druckschmerzhaftigkeit ist nicht vorhanden. Dagegen ist das Allgemeinbefinden der Kleinen beträchtlich gestört. Die Temperatur ist subfebril.

Am Genitale sind einige kleine Erosionen von uncharakteristischem Befunde aufgetreten, in derem Reizserum sich weder mittels des Tusche- noch des Dunkelfeldverfahrens Exemplare der Spirochaete pallida nachweisen lassen.

29./III. Die kleinen Erosionen am Genitale sind unter indifferenter Behandlung abgeheilt, nachdem auch bei weiteren Untersuchungen Spirochaeten nicht festgestellt werden konnten.

30./III. Die Knoten an beiden Unterschenkeln sind teilweise in Rückbildung begriffen. Über der l. Schienbeinkante sind 8 neue, ähnlich



beschaffene Effloreszenzen aufgetreten. Man hat heute den Eindruck, daß diese neuen Knoten wesentlieh mehr druckschmerzhaft sind als die des ersten Schubes.

31./III. Die Kleine erhält die 10. Salvarsaninjektion in der bisher angewandten Dosis.

3./IV. Die Wassermannreaktion ist immer noch stark positiv, so daß eine weitere Behandlung doch noch für notwendig erachtet wird.

Die Effloreszenzen des Erythema nodosum sind in Rückbildung begriffen. Sie sind ganz abgeflacht, haben eine meist blaue Farbe und zeigen keine Druckschmerzhaftigkeit mehr. Neue Knoten des Erythema nodosum sind nicht aufgetreten.

2./IV. Vom Erythema nodosum ist nichts mehr zu erkennen. Im übrigen ist die kleine Patientin vollkommen beschwerdefrei.

12./IV. Die Kranke erhielt noch eine Salvarsaninjektion.

Unter Berücksichtigung der eben geschilderten Verhältnisse handelt es sich also im Falle II um eine Vergesellschaftung von Erythema nodosum mit anderen frischen klinischen syphilitischen Symptomen (Impetigenes capitis. Ulzerationen am Genitale), während Fall I und III sich dadurch charakterisieren, daß das Erythema nodosum auftritt im Verlaufe (I) oder fast nach Beendigung (III) der antisyphilitischen Behandlung. Wenn man von der Annahme ausgeht, daß das Erythema nodosum eine selbständige syphilitische Erscheinung ist, so würden damit die Verhältnisse im Falle II ja ohne Schwierigkeiten in Einklang zu bringen sein. Dagegen liegen die Dinge im Falle I und III nicht so einfach. Es ist ohne Frage auffallend, daß das Erythema nodosum zu einer Zeit entsteht, wo man nach energisch stattgehabter antisyphilitischer Therapie nicht den Ausbruch neuer spezifischer Symptome erwarten sollte. Hier muß man doch erwägen, ob nicht vielleicht eine zufällige Kombination vorliegt, in dem Sinne, daß der Organismus, teils durch die Lues, teils durch die antisyphilitische Behandlung geschwächt, anderweitigen infektiösen Einflüssen leichter erliegen kann. Dazu kommt, daß in beiden Fällen — I und III — außerdem noch eine Herabsetzung des Kräfte- und Ernährungszustandes, sowie eine zweiffellose beträchtliche Anämie festzustellen war, Beobachtungen, die natürlich nach der gleichen Richtung hin ausschlagen können. Be-



kanntlich hat E. Hoffmann (8) seinerzeit angenommen, daß wahrscheinlich ein Staphylokokkus, von den Luftwegen oder vom Magen-Darmkanal aus, in die Venen eindringe und besonders an den Unterschenkeln eine Venenwandentzündung, sowie eine Entzündung des Unterhautzellgewebes bedinge, wobei besondere anatomische Vorbedingungen eine Rolle spielen sollten.

Man könnte unter Zugrundelegung dieser Theorie zwanglos die Entstehung eines Erythema nodosum auf der Basis eines durch Lues, Medikamente, Anämie und reduzierten Ernährungszustand in seiner Widerstandskraft — gegenüber Staphylokokken — herabgesetzten Körpers erklären. Immerhin soll nicht in Abrede gestellt werden, daß auch die Anhänger der spezifischen Ätiologie insofern eine gewisse Berechtigung für ihre Auffassung geltend machen können, als beispielsweise im Falle III beim Auftreten des Erythema nodosum die Wassermannreaktion noch stark positiv war und somit ein so frühzeitiges Rezidiv vielleicht doch noch im Bereich der Möglichkeit lag.

Ein Wort noch zu den Spirochaetenbefunden! Weder im Reizserum der einzelnen Erythema nodosum-Efflorescenzen, noch im Sekret der anderen, offenbar luetischen oder banalen (Fall III?) Manifestationen konnten Exemplare der Spirochaete pallida nachgewiesen werden.

Es soll daraus keineswegs ein Schluß gegen die syphilitische Natur des Erythema nodosum in unseren Fällen gezogen werden; denn es ist ja altbekannt, wie häufig selbst in den Substraten der sekundären Syphilis der Spirochaetennachweis versagt. Immerhin steht dieser Befund nicht mit der eben auseinandergesetzten Auffassung im Widerspruch.

Das Auftreten von kleinen oberflächlichen Erosionen am Genitale im Fall III ist unseres Erachtens weder zur Lues noch zum Erythema nodosum in Beziehung zu bringen, sondern dürfte mit der Gonorrhoe der kleinen Patientin



zusammenhängen. Infolgedessen unterliegt die Beurteilung dieser Erscheinungen auch wesentlich anderen Gesichtspunkten als die gleichfalls am Genitale befindlichen Manifestationen in Fall II, die trotz des mangelnden Spirochaetenbefundes nach dem ganzen klinischen Bilde als Lues aufgefaßt werden mußten.

Von Fall I wurde eine Probeexzision einer E. n.-Effloreszenz ausgeführt. Es zeigten sich beträchtliche entzündliche Veränderungen, die mantelartig das subepitheliale Gefäßnetz umscheideten. Weitere wesentliche Befunde konnten nicht erhoben werden.

Literatur.

1. Buschke. Siehe Riecke, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Jena, Verlag von Gustav Fischer, 1914, 3. Auflage. — 2. von Zumbusch. Siehe ebendaselbst. — 3. Ehrmann, vergleichend diagnostischer Atlas der Hautkrankheiten und der Syphilide einschließlich die der Haut angrenzenden Schleimhäute, Seite 225. Jena, Verlag von Gustav Fischer, 1912. — 4. zitiert bei Scholz. Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten I. Band. Seite 308. Leipzig, Verlag von S. Hirzel, 1913. — 5. Janson. Über Erythema nodosum bei Lues secundaria. Dermatologische Zeitschrift 1911, Heft 11, Seite 1053. — 6. Gueit, C. Erythema nodosum und Syphilis. Erythème noueux et Syphilis. Gaz. des hop. 1912. Seite 962. — 7. Leviseur, Frederic. New-York. Erythema nodosum syphiliticum. The Journal of cut. diseases includ. Syphilis XXIX, 1911, Okt. Nr. X, Seite 579. 8. Hoffmann, E. Über Ätiologie und Pathogenese des Erythema nodosum. Deutsche Medizin. Woch. 1904, Nr. 51.



Aus dem dermatologischen Stadtkrankenhaus II, Linden.
(Dirigierender Arzt: Dr. med. G. Stümpke.)

Zur Ätiologie des Pemphigus vulgaris.

Von **Gustav Stümpke.**

In der Ätiologie des Pemphigus vulgaris stehen sich seit langem besonders zwei Anschauungen gegenüber, die von der neuropathischen und die von der infektiösen Entstehung dieser Affektion. Für beide sind im Laufe der Zeiten eine Reihe teilweise gewichtiger Gründe ins Feld geführt; doch kann man nicht sagen, daß sich eine der beiden Theorien restlos durchgesetzt hätte, vielmehr ist vielfach der Versuch gemacht worden, eine Vereinigung der beiden Anschauungen zu suchen, ein Kompromiß zu schließen.

Dieses Kompromiß bestand einmal darin, daß man als Entstehungsursache des Pemphigus wohl eine Infektion vermutete, als Angriffspunkt dieser Infektion in erster Linie aber das Nervensystem annahm; weiter aber auch beispielsweise so, daß man die Gruppe der Pemphiguserkrankungen nicht einheitlich auffaßte, für einen Teil der Fälle eine neuropathische Ätiologie gelten ließ, für einen anderen indes die infektiöse Grundlage als wahrscheinlich supponierte.

Für die Geltung der infektiösen Ätiologie wurden im Laufe der Zeiten eine ganze Anzahl von Beobachtungen gehäuft, die, wenn auch im einzelnen nicht absolut beweisend, doch in ihrer Gesamtheit eine kaum mißzuverstehende Sprache führten. So konnte beispielsweise in einem Fall von Peter (1) — Pemphigus neonatorum — der Staphylococcus aureus et albus sowohl aus dem Blute des erkrankten Kindes, wie in der Milch der stillenden Mutter kulturell



nachgewiesen werden. Weiter konnte Waelsch (2) in zwei Fällen von Pemphigus vegetans Pseudodiphtheriebazillen sowohl in den Effloreszenzen der Haut und der Schleimhäute, als auch im Blute feststellen; ein Befund, der auch von Babes (3) in ganz ähnlicher Weise gemacht wurde. Hier sind auch noch anzuführen die Befunde von Lipschütz (4), der im sterilen Blaseninhalt beim Pemphigus extrazelluläre, sich hantelförmig abschnürende, nach Giemsa und Heidenheim färbbare Gebilde fand, die er Zytoplasmen nennt und die von Sternberg (5), der in Ausstrichen aus der Milz und aus den Lymphdrüsen eines an Pemphigus acutus gestorbenen Kindes eigentümliche kleine ovale Gebilde, einzeln und in Gruppen, sah, die offenbar den von Lipschütz (4) beobachteten Mikroorganismen sehr ähnlich waren.

Sehr wesentlich für die infektiöse Ätiologie des Pemphigus scheint mir weiter ein schon aus älterer Zeit stammender Befund von Pernet (6) zu sein, der die Entstehung schwerer akuter, teilweise tötlich verlaufender Pemphigusfälle im Anschluß an Verletzungen beobachtete, die sich Schlachter in der Ausübung ihres Berufes zugezogen hatten, da man wohl annehmen muß, daß in diesen Fällen jene primären Läsionen in der Tat als die Eintrittspforte des supponierten Virus zu betrachten sind.

Interessant ist, daß auch Frühwald (7) in seiner umfassenden Monographie über Pemphigus vegetans eine ähnliche Entstehung für möglich hält: Daß nämlich dem allgemeinen Blasenexanthem an umschriebener Stelle eine primäre Blaseneffloreszenz, sozusagen als Eingangspforte, voraufgehe.

Ich selbst hatte nun Gelegenheit, in letzter Zeit zwei Fälle von akutem Pemphigus zu beobachten, die gerade in ätiologischer Beziehung interessant, sich teilweise mit oben angeführten Befunden decken und daher im folgenden mitgeteilt werden sollen:

I. G. Gustav, 55 Jahre, Werkmeister.

Aufgenommen 30. Dezember 1916, gestorben 7. Januar 1917.

Anfang Dezember 1916 bemerkte Patient am l. Zeigefinger ein Bläschen von etwa Bohnengröße, das im Laufe einiger Tage entstand

und keine wesentlichen Beschwerden verursachte. Zwei Tage, nachdem Patient diese Stelle zuerst bemerkte, suchte er einen Spezialarzt in Hannover auf, der die Affektion als durch Ansteckung bedingt ansah, zumal noch mehrere andere Personen in der Fabrik, in der Patient als Werkmeister tätig war, ein ähnliches Krankheitsbild darboten. Der Kranke gibt nämlich an, daß etwa 5 Patienten 10—14 Tage lang einen ähnlichen Ausschlag gehabt hatten, der ebenfalls durchweg an den Fingern lokalisiert war und bei 2 oder gar 3 von den Kranken nach Abheilung des ursprünglichen Herdes von einem späteren sekundären, nach Angaben des Kranken frieselartigen Ausschlag gefolgt war. Der Kranke gibt weiter an, daß alle diese Kranken in ärztlicher Behandlung sich befanden.

Bei dem Patienten traten nun am 25. Dezember 1916, nachdem er sich in der Zwischenzeit ganz gesund gefühlt hatte, und speziell auch der Ausschlag an den Fingern längst zur Abheilung gekommen war, an beiden Armen und an der Zunge kleine Bläschen auf, die sofort eine schwere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens bedingten. Gleichzeitig machte sich auch eine beträchtliche Heiserkeit bemerkbar. Übrigens will der Patient sich bereits am 24. Dezember abends unwohl gefühlt haben. Er habe Frostgefühl gehabt und benommenen Kopf.

Am 26. Dezember 1916 suchte er abermals den betreffenden Spezialarzt in Hannover auf, der ihm Talkum zum Einpudern, Wasserstoffsuperoxyd zum Gurgeln und Pillen zum Einnehmen verordnete.

Indessen hatten diese Medikationen keinerlei Erfolg. Im Gegenteil, das Befinden des Kranken wurde immer desolater, es traten massenhaft neue Blasen auf, so daß Patient schließlich am 30. Dezember seine Frau nochmals zu dem betreffenden Spezialarzt schickte, mit der Bitte, sich nach ihm umzusehen. Da der betreffende Kollege wegen der weiten Entfernung von der Wohnung des Kranken diesen nicht regelmäßig besuchen konnte, riet er der Gattin des Kranken, wegen der Schwere des Zustandes, die Hilfe des Krankenhauses II in Anspruch zu nehmen.

Nachzutragen ist, daß der Kranke in der Zeit vom 26. bis 30. Dezember auch die Hilfe zweier anderer Ärzte in Anspruch nahm, von denen der eine, da er selbst krank war, lediglich der Frau des Patienten ein Rezept mitgab, während der andere, ein Spezialarzt für Halskranke und guter Bekannter des Patienten, sich zwar den letzteren ansah, den Fall auch richtig diagnostizierte (Pemphigus), eine Behandlung aber als Nichtfachmann ablehnte.

Seit 10 Jahren leidet Patient an Rheuma, seit 7—8 Jahren an periodenweise auftretendem, ziemlich starken Husten. Bezüglich des letzteren ist jedoch hervorzuheben, daß Patient verschiedentlich diesbezüglich untersucht wurde, von den Ärzten aber nichts wesentliches festgestellt werden konnte. Es scheint, daß dieser Husten damit im Zusammenhang steht, daß der Kranke sich in seinem Berufe sehr häufig der Feuchtigkeit aussetzen muß.

Endlich ist zu erwähnen, daß der Patient vor etwa 7 Jahren an



Nasenpolypen litt, die ihm von einem Spezialarzt für Nasenkranke operativ entfernt wurden. Patient ist in kinderloser Ehe verheiratet.

Status praesens: Mittelgroßer Mann, in etwas herabgesetztem Kräfte- und Ernährungszustand.

An den inneren Organen sind irgendwelche nennenswerte Veränderungen nicht festzustellen.

Im Urin wurde Eiweiß und Zucker nicht gefunden.

An der Haut, vor allen Dingen an der Haut der Arme und der Hände, befinden sich zahlreiche Blasen, die von etwa Erbsengröße bis zu Markstückgröße Ausdehnung besitzen. Die Blasen sind meistens isoliert vorhanden, einige wenige sind zusammengeflossen. Die Haut der Umgebung der Blasen ist fast durchweg nicht verändert Der Inhalt der meisten Blasen ist klar serös; manche, vor allen Dingen an den Armen, haben etwas sanguinolente Beimischung und ganz vereinzelte haben eitrigen Inhalt. Beim Einstechen der Blasen läßt sich meistens der ganze Inhalt mit der Pravazschen Spritze absaugen. Eine Kammerung der Blasen scheint nicht zu bestehen. Borkenbildungen sind nicht vorhanden.

Außer an den Händen und Armen ist der Blasenausschlag ganz besonders noch in der Gegend der Nates zu konstatieren. Hier sind die Blasen auch ganz besonders groß, und fühlen sich im Gegensatz zu den oben beschriebenen Bläschengruppen nicht prall elastisch an, sondern bieten dem tastenden Finger eine kaum nennenswerte Resistenz. Im übrigen sind diese Blasen doch teilweise konfluiert. Manche derselben haben ihre Blasendecke bereits verloren und stellen eine frei zutage liegende, etwas sezernierende, schlaffe Wundfläche dar.

Als sehr wichtiges Moment ist noch hervorzuheben, daß bei dem Kranken auch die Mundschleimhaut ergriffen ist, allerdings in nicht sehr erheblicher Weise.

Auch die tieferen Teile (Kehlkopf) scheinen nach dem klinischen Bilde von dem Pemphigusprozeß befallen zu sein; doch konnte eine diesbezügliche Untersuchung nicht ausgeführt werden, da Patient sich sehr schwach fühlt und bei entsprechenden Manipulationen über heftige Schmerzen klagt.

Bezüglich der inneren Organe ist zu konstatieren, daß über den unteren Teilen der Lungen einige mittel- und großblasige Rasselgeräusche zu hören sind, dagegen keine eigentliche Dämpfung konstatiert werden kann. Die anderen Organe bieten klinisch keine Veränderung.

Behandlung:

Patient erhält zunächst warme Dauerbäder. Im Anschlusse daran wird er mit Zinkpuder eingepudert. Weiter soll er Gurgelungen mit Wasserstoffsuperoxyd ausführen. Er erhält ferner Veronal 0·5, 2 × tgl. und soll außerdem, soweit sein Befinden es zuläßt, Salvarsan- respektive Neosalvarsaninjektionen erhalten.

Krankheitsverlauf:

1./I. 1917. Der Zustand der Patientin hat sich nicht wesentlich verschlechtert. Es sind nur vereinzelte neue Blasen aufgetreten, vor



allen Dingen an den oberen Extremitäten und an den Nates. Ein Teil der zuerst vorhandenen Blasen ist geplatzt: Es liegen an diesen Partien schlaffe, mit Sekret bedeckte Wundflächen frei zutage.

In dem Blaseninhalt finden sich sehr zahlreiche eosinophile Leukozyten; im Blute dagegen nicht. Hier sind aber auffallend viele große mononukleäre Formen vorhanden.

Die Zahl der roten Blutkörperchen beträgt 4,300.000, die der weißen Blutkörperchen 5080.

Der Patient erhielt gestern 0·4 Salvarsan intravenös.

3./I. Es ist eine beträchtliche Temperatursteigerung eingetreten. Das Fieber erreichte abends 39·8. Auch das Allgemeinbefinden hat sich entschieden verschlechtert. Patient klagt über große Schwäche.

Ferner ist hervorzuheben, daß an beiden Ellenbogen ein neuer Blasenschub aufgetreten ist. Die Blasen haben im allgemeinen den Charakter, wie er im status praesens oben beschrieben ist. An den Nates sind, durch Platzen weiterer Blasen und Hinzukommen neuer, größere matschige Wundflächen aufgetreten.

Bezüglich der inneren Organe s. o.

4./I. Die Temperatur ist etwas gefallen. Neue Blaseneffloreszenzen sind nicht aufgetreten. Die Erscheinungen an den Lungen sind etwas stärker geworden. Patient klagt auch über Schmerzen und Stiche in den Seiten. Er hat auch etwas Hustenreiz, jedoch infolge seiner allgemeinen Schwäche große Schwierigkeiten, das Sekret nach außen zu bringen.

5./I. Auch an den Armen sind jetzt, durch Aufbrechen verschiedener Bläschengruppen, größere, mit Sekret bedeckte Wundflächen entstanden, die dem Patienten heftige subjektive Beschwerden werursachen.

Die Untersuchung des Blaseninhalts ergibt wiederum viele eosinophile Leukozyten. Im Blute werden diese Elemente nicht gefunden, dagegen imponieren auch jetzt wieder zahlreiche große mononukleäre Formen.

Die Zahl der roten Blutkörperchen beträgt wie das letzte Mal 4,300.000, die Zahl der weißen Blutkörperchen 3580, ist also gegenüber dem letzten Befunde erheblich zurückgegangen.

6./I. Es sind auch am Halse und an den Oberschenkeln zahlreiche neue Blasen aufgetreten, die flachen mit Sekret bedeckten Wundflächen an den Nates und an den Oberarmen haben sich vergrößert.

Patient leidet unter sehr starkem Hustenreiz. Das Sputum, das er auswirft, besteht aus dicken, gelblichen, schleimigen, zähen Massen und läßt keine irgendwie gestaltete Konfiguration im einzelnen erkennen. Die perkutorische Untersuchung der Lungen läßt sich wegen des schweren Zustandes des Patienten zur Zeit nicht ausführen.

Der Urin ist frei von Eiweiß und Zucker. Die Wassermannreaktion, die bei dem Patienten gleichzeitig mit der anderweitigen Untersuchung des Blutes angestellt wurde, hat ein stark positives Ergebnis gehabt.

Patient erhält 0·3 Neosalvarsan intravenös (l. Kubitalvene).

7./I. Die Geschwürsbildungen an der Mundschleimhaut haben große



Ausdehnung angenommen. Die Atemnot des Patienten ist beträchtlich größer geworden. Es werden große Mengen des oben näher geschilderten, zähen, schleimigen Sekrets entleert.

9 Uhr abends erfolgt unter allgemeinem Kräfteverfall der Exitus letalis.

Irgendwelche größere Blasenschübe sind an diesem Tage nicht mehr beobachtet.

Sektionsergebnis: (Die Sektion wurde von dem Prosektor des Stadtkrankenhauses I., Herrn Prof. Dr. Ströbe ausgeführt.) Mittelgroße männliche Leiche, in herabgesetztem Ernährungszustande.

Die Haut der Oberschenkel, des Halses, der Arme und der Nates sind mit sehr zahlreichen, größtenteils in Rückbildung begriffenen oder mit Blutfarbstoff angefüllten, erbsen-bohnengroßen, teilweise auch noch größeren Blasen angefüllt. Ein Teil der Blasen ist aufgebrochen und stellt Borkeneffloreszenzen dar.

Die Haut des Bauches, der Brust, der Unterschenkel und des Gesichtes ist fast frei von irgendwelchen Blasen.

Bauchhöhle, Brust- und Herzhöhle enthalten je ungefähr einen Eßlöffel klarer rötlicher Flüssigkeit. Das Herz ist schlaff, Muskel braunrot, links dünnwandig und brüchig. Sämtliche Klappen sind normal, im übrigen kein besonderer Befund.

L. Lunge: Pleura glatt, Oberlappen blutreich und lufthaltig. Unterlappen blaurot. Durchschnitt: Zylindrische Erweiterung der großen, mittleren und kleinen Bronchien, zum Teil bis unter die Pleura reichend, außerdem zahlreiche, erbsengroße, in Gruppen stehende, schwarzrote, feste, auf dem Durchschnitt körnige, hämorrhagisch-pneumonische Herde. Das übrige Lungengewebe, auch im Unterlappen, lufthaltig, blutreich.

Bronchialschleimhaut schwarzrot. Bronchialdrüsen nicht wesentlich geschwollen.

R. Lunge: Deutliches Emphysem. Im übrigen wie links. Die hämorrhagischen Herde im l. Unterlappen sind etwas kleiner und weniger dicht stehend als rechts.

Schleimhaut der Zunge, des Rachens, der Speiseröhre und der Mandeln gelbgrau, ohne Blutung; im Kehlkopf: graugelb, etwas geschwollen. In der Luftröhre und den großen Bronchien dunkelbraunrot; Schleimhaut hier etwas fleckig.

Milz nicht vergrößert, Kapsel dunkelbraunrot, stark gerunzelt. Durchschnitt schwarzrötlich. Pulpa weich, blutreich; Trabekel zu erkennen. Follikel nicht.

L. Nebenniere ohne Besonderheiten. L. Niere normal groß. Kapsel etwas adhärent. Oberfläche glatt. Rinde etwas trübe. Rinden- und Marksubstanz graurot. In den Papillen finden sich Kalkinfarkte.

R. Niere und Nebenniere wie links.

Blaseninhalt reichlich gelber, fast klarer Urin. Schleimhaut blaß.

Mastdarm mit graugelber, glatter Schleimhaut versehen.

Hoden und Nebenhoden ohne Besonderheiten.

In der Tunika vaginalis beiderseits wenige Tropfen einer klaren Flüssigkeit.

Magen zeigt rötlich graue, in Falten liegende Schleimhaut.

Leber ist weich, klein, teigig; ihre Oberfläche glatt, deren Farbe teils rötlich gelb, teils grünlich schwarz.

Gallenblase zeigt über 100 stecknadelkopf- bis erbsengroße Pigmentgallensteine. Leberdurchschnitt rötlich gelb, Läppchenzeichnung weniger deutlich; doch erscheinen die Läppchen im allgemeinen kleiner, und die Schnittflächen von trübem Fettglanz.

Gallengänge bieten keine Besonderheiten.

Im Duodenum galliger Inhalt; Papille durchgängig.

Bauchspeicheldrüse bietet keinen besonderen Befund; ebensowenig die Schleimhaut des Wurmfortsatzes.

Schleimhaut des Dick- und Dünndarms ist graugelb gefärbt; follikuläre Apparate und Mesenterialdrüsen nicht geschwollen. Darminhalt stark gallig.

Große Gefäße vor der Wirbelsäule ohne Veränderungen. Das Knochenmark im Corpus sterni zeigt deutlich schwarzrote Blutungen.

Das Knochenmark der Lendenwirbelsäule ist braunschwarz, mißfarbig.

Brustwirbel desgleichen.

Diagnose:

Blasenförmiger Hautausschlag an Hals, Unterarmen, Oberschenkeln, Glans penis, Nates, auch am Rücken und Augenlidern.

Lungenemphysem, desgleichen Bronchitis.

Hämorrhagische pneumonische Herde beider Unterlappen.

Hämorrhagien im Corpus sterni. Akute Leberdegeneration.

Hyperämische Milz.

Bezüglich des mikroskopischen Untersuchungsbefundes ist folgendes zu bemerken:

In den zentralen Teilen der Leberläppchen um die Vena centralis herum sind degenerative Veränderungen vorhanden. In den kl. Bronchien sind auffallend viele Haufen von Staphylokokken festzustellen, und zwar sowohl innerhalb wie außerhalb der Bronchialwand.

In den nach Levaditi gefärbten Silberpräparaten der Leber, Milz und Niere sind nicht mit Sicherheit Bakterien zu konstatieren. Das, was man dafür halten könnte, sind teilweise Silberausfällungen, so z. B. in den Nieren, teilweise gitterartige Bildungen, so z. B. in der Leber. (Prof. Dr. Ströbe.)

Weiter wurden in unserem Falle auch aus dem Blaseninhalt sowohl wie aus dem Blute zweimal Kulturen angelegt, und zwar wurden diese Untersuchungen ausgeführt von der hygienisch-chemischen Untersuchungsstelle des Sanitätsamtes des X. Armeekorps (Bakteriologische Abteilung). (Vorstand Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Gaffky.)



Das Blut wurde beide Male steril befunden, im Blaseninhalt beide Male der Staphylococcus aureus et albus nachgewiesen.

II. Z. Ludwig, 54jähriger Schmied.

Aufgenommen am 2. Januar 1915. Erscheinungsfrei entlassen am 27. Januar 1917.

Patient bemerkte vor etwa 8 Wochen am Mittelfinger der r. Hand ein blasenartiges Gebilde, das er die ersten 4 Wochen von der Fabrikskrankenschwester beobachten und behandeln ließ. Er hat teilweise Salben, teilweise Gazeverbände erhalten. Im Anfang soll die Schwester die Blasen mit einer Schere weggeschnitten, dabei soll sich kein Eiter, sondern nur etwas Blut entleert haben. Vor etwa 3 Wochen suchte der Patient dann einen praktischen Arzt in Linden auf, der ihn mit Pulver (innerlich) und Blau- resp Höllensteinstift (äußerlich) behandelte. Unter dieser Therapie hat sich eine ganz wesentliche Besserung eingestellt.

Nun hat Patient vor etwa 4 Wochen einige kleine Bläschen am r. Vorderarm bemerkt, die sich aber sehr bald wieder zurückbildeten und keine wesentliche Störung verursachten. In ganz ähnlicher Weise sind nun etwa gleichzeitig auch einige kleine Bläschen auf dem behaarten Kopfe aufgetreten, die indes auch ohne erhebliche Schwierigkeiten in kurzer Zeit zur Involution gelangten.

Seit 8 Tagen hat sich nunmehr ein intensiver Ausschlag am ganzen übrigen Körper gezeigt, der sich im Gegensatze zu den oben erwähnten Bläschen durch eine große Hartnäckigkeit charakterisierte. Dieser Ausschlag ist ganz plötzlich entstanden: Morgens wachte Patient nach starkem Schweißaufbruch mit entzündetem Gesicht auf und am Tage kam dann die Blaseneruption des übrigen Körpers zustande. In diesen 8 Tagen hat Patient 3 mal den oben erwähnten praktischen Arzt aufgesucht; gestern kam in Vertretung desselben in die Wohnung des Kranken ein anderer Kollege, der die Überweisung ins Krankenhaus II für notwendig hielt.

Patient gibt an, daß in den letzten beiden Tagen noch eine erhebliche Verschlimmerung aufgetreten sei, es seien mindestens noch mal so viel Blasen aufgeschossen, wie in den ersten Tagen der Pemphiguseruption. Das Krankheitsgefühl bei dem Patienten ist nicht sehr erheblich. Seit gestern ist er heiser und fühlt sich etwas erkältet.

Seit einigen Jahren leidet der Kranke an Rheumatismus, den er sich offenbar in seinem Beruf zugezogen hat (dauernder Wechsel zwischen Ofentemperatur und Kälte der Außenluft). Sonst will Patient in der Hauptsache gesund gewesen sein, er ist verheiratet, hat gesunde Frau und 4 gesunde Kinder.

Status praesens: Mittelgroßer Mann, in mittlerem Kräfte- und Ernährungszustand. Innere Organe ohne nachweisbare Veränderung. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Die Haut, vor allem des Gesichtes, des Halses und des Nackens, ist mit zahlreichen Blasen besetzt; die größten derselben sind vielfach mit klarem Serum angefüllt und ziemlich prall gespannt; manche der



Effloreszenzen sind allerdings auch eingetrocknet und stellen in diesem Zustand Borkeneffloreszenzen dar. Die Form der Blasen resp. Bläschen ist kreisrund oder oblong, an manchen Stellen konfluieren die Bläschen zu Blasengruppen der allerverschiedensten Gestalt. Die Größe der einzelnen Pemphigusblasen schwankt zwischen der Größe einer Erbse und der eines Markstücks Die Umgebung der Bläschen ist nicht wesentlich entzündet. An manchen Stellen sind die Blaseneffloreszenzen, vor allem da, wo sie gruppiert stehen, nicht als Borkenbildungen zur Involution gekommen, sondern es haben sich hier die Epidermisdecken den Unterlagen wieder angelegt, so daß erythematös-quaddelförmige, desquamative Bildungen resultieren. Diese Involutionserscheinungen sind immerhin ziemlich selten. Die Arme und Beine sind verhältnismäßig wenig befallen, vom Stamm sind vor allem noch die Schweißrinne des Rückens, die Achselhöhlen, die Leistenbeugen, das Genitale ergriffen.

Am Bauch und in den Leistenbeugen sieht man auch vielfach jene oben beschriebenen erythematös-quaddelförmigen, in der Hauptsache girlandenartig gestalteten Bildungen als Involutionsstadium der eigentlichen Pemphigusblasen. Um die einzelnen Pemphigusblasen ist vielfach ein leichter erythematöser Hof vorhanden. Die Schleimhaut der Mundhöhle und die tieferen Teile bieten keine Veränderung im Sinne des Pemphigus. Dagegen befinden sich noch Pemphigusläsionen an den Augenlidern.

Der mikroskopische Befund des Blaseninhalts zeigt zahlreiche Leukozyten, darunter eosinophile im Verhältnis 1 : 5.

Die Untersuchung des Blutes ergibt: 4,000.000 rote Blutkörperchen, 4490 weiße Blutkörperchen.

Krankheitsverlauf:

3/I. Es ist ein neuer starker Blasenschub in der l. Achselhöhle aufgetreten.

Die Wassermannreaktion ist stark positiv ausgefallen.

4./I. Patient erhält 0·4 Salvarsan intravenös.

5./I. Das Krankheitsbild hat sich wenig verändert, neue Blasen sind nicht aufgetreten, das Allgemeinbefinden des Patienten ist gut.

Die kulturelle Untersuchung des Blaseninhalts und des Blutes, die in dem gleichen Institut ausgeführt wurde wie bei Fall I, ergab auch das gleiche Resultat wie bei Fall I.

Im Blaseninhalt wurde der Staphylococcus auerus et albus nachgewiesen, die Blutkulturen blieben steril.

Die Zahl der weißen Blutkörperchen ergibt heute 4110, die der roten 4,250.0000.

6./I. Der Zustand des Patienten ist gegen gestern verschlechtert. Es ist beträchtliche abendliche Temperatursteigerung, allgemeine Mattigkeit aufgetreten, außerdem klagt der Kranke über starke Kopfschmerzen. Von den Blasen sind eine große Anzahl geplatzt und im Eintrocknen begriffen.

8./I. Das Befinden des Patienten hat sich nicht wesentlich ge-



bessert. Temperatur immer noch sehr hoch (39·5). Große allgemeine Schwäche.

Patient erhält 0·3 Neosalvarsan intravenös.

Die Wassermannreaktion, die aus Blut und Blaseninhalt angestellt wurde, fiel in beiden Fällen stark positiv aus.

9./I. Das Allgemeinbefinden des Patienten ist heute wesentlich gebessert, dagegen ist ein großer Blasenschub in beiden Achsenhöhlen aufgetreten. Diese Blasen haben zum Teil beträchtliche Größe — bis zu Markstückgröße —, sind im allgemeinen ziemlich schlaff und haben durchweg klaren Inhalt.

12./I. Neue Blasen sind nicht aufgetreten. Das Allgemeinbefinden des Kranken ist bedeutend gebessert. Temperaturen sind zur Norm zurückgekehrt.

13./I. Die geplatzten Blasen haben an verschiedenen Partien, so vor allem in den Achselhöhlen, zur Entstehung größerer Wundflächen geführt. Diese Wundflächen haben ein ziemlich frisches Aussehen und zeigen gut aussehendes Granulationsgewebe. Die Behandlung der Wunden besteht in der Applikation von 3%iger Borvaseline.

14./I. Es findet noch einmal eine Zählung der Blutkörperchen statt, wobei sich das Resultat ergibt: 4070 weiße Blutkörperchen und 4,100.000 rote Blutkörperchen.

Die Untersuchung des Blaseninhalts zeigt wiederum sehr zahlreiche eosinophile Leukozyten, während dieselben im Blute nicht zu finden sind. Auch die mononukleären großen Formen, wie sie im Falle I im Blut vorhanden waren, konnten im Fall II nicht festgestellt werden.

15./I. Es ist keine wesentliche Veränderung im Bilde des Pemphigus festzustellen.

Patient erhält nochmals 0·3 Neosalvarsan intravenös.

18./I. Heute morgen setzte, nachdem Patient in der Zwischenzeit Ruhe gehabt hatte, ein neuer, sehr beträchtlicher Bläschenschub ein, der hauptsächlich an der oberen Brust und am Hals sich lokalisierte. Es fällt indes auf, daß die Bläschen alle verhältnismäßig klein sind. Ihre Größe überschreitet im Durchschnitt nicht die einer Erbse. Zusammenfließen von Bläscheneffloreszenzen ist nicht zu konstatieren.

Der größte Teil der früheren Pemphiguseffloreszenzen kommt jetzt zur Abheilung, teilweise dadurch, daß der Blaseninhalt eingetrocknet ist, eine Art Schuppenbildung resultiert, unter der dann einfach erythematöse Flecken zum Vorschein kommen, oder in der Weise, daß die Blasen geplatzt sind, größere Wundflächen bilden, die dann allmählich zugranulieren.

Das Allgemeinbefinden des Patienten ist zur Zeit sehr gut. Er hat guten Appetit, kann schlafen; die Temperaturen halten sich durchweg unter 37·5.

20./I. Patient erhält 0·3 Neosalvarsan intravenös.

24./I. Es sind seit dem letzten Bläschenschub keine neuen Effloreszenzen mehr aufgetreten. Fast überall ist der Pemphigus in Abhei-

lung begriffen. Das Resultat der Abheilung stellt rote, teilweise gir landenartig zusammenhängende Flecke dar, die an manchen Stellen bereits die beginnende Pigmentierung erkennen lassen.

25./I. Patient erhält zur Hebung des Kräftezustandes außerdem noch Sanatogen verordnet und Elarsontabletten, 3 × tgl. eine.

27./I. Patient wird auf seinen Wunsch aus dem Krankenhause entlassen. Es ist keine Blaseneffloreszenz mehr festzustellen.

Der Abheilungsverlauf des Pemphigus hält sich innerhalb der Grenzen, die bisher bei dem Abheilungsmodus notiert waren.

5./II. Patient stellt sich wieder vor. Sein Befinden ist sehr gut Neue Bläschen sind nicht mehr aufgetreten. Es setzt allgemein an den Partien, an denen die Pemphiguserosionen gesessen haben, eine ziemlich beträchtliche Pigmentierung ein.

11./II. Patient stellt sich abermals vor. Eine Veränderung gegenüber dem letzten Befunde ist nicht festzustellen.

Nachtrag: Wie aus der Anamnese des Falles I hervorgeht, sollen angeblich noch bei mehreren anderen Arbeitern der Munitionsfabrik, in der die beiden beschriebenen Patienten gearbeitet hatten, ähnliche Fälle von Hauterkrankungen vorgekommen sein. Dies war für mich Veranlassung, mich mit der betreffenden Munitionsfabrik in Verbindung zu setzen, die auch ihrerseits bereits, nach dem unglücklichen Ausgange des Falles I, offenbar um allerhand Gerüchten, die begreiflicherweise unter dem Personal der Firma kursierten, vorzubeugen, einen Ingenieur in meine Sprechstunde geschickt hatte, um entsprechende Erkundigungen einzuholen.

Der betreffende Oberingenieur machte mir die Mitteilung, daß nach seinem Dafürhalten für die Entstehung der zur Diskussion stehenden Ausschläge hauptsächlich die in der jetzigen Kriegszeit sehr minderwertigen und verunreinigten Seifen resp. Ölpräparate in Frage kämen. Er glaubt, daß vor allem auch der Umstand verantwortlich zu machen ist, daß die Arbeiter, die oft Wunden an den Fingern haben, sich ihre Hände in dem sogenannten Bohröl, einer seifenwasserähnlichen Flüssigkeit, waschen. Dieses Bohröl ist natürlich auch, wie die anderen Ölpräparate, in der jetzigen Zeit sehr stark minderwertig.

Der betreffende Oberingenieur, der in der betreffenden Munitionsfirma Leiter der Abteilung für Strahlapparate ist, gibt an, daß die erwähnten Hauterkrankungen ganz besonders häufig in dieser Abteilung vorkommen. In dieser Abteilung für Strahlenapparate werden nämlich automatische Maschinen verwandt, bei deren Betrieb ganz besonders viel Bohröl verwandt werden muß.

Er macht allerdings ausdrücklich darauf aufmerksam, daß der eine der beiden Kranken, der wegen Pemphigus in das Krankenhaus II eingeliefert werden mußte (Fall II), nicht in diesem Betriebe tätig war, dieser Arbeiter wurde vielmehr in dem Reparaturbetrieb beschäftigt, in dem hauptsächlich elektrische Leitungen resp. Motore wieder in Ordnung gemacht werden.

Der betreffende Oberingenieur macht weiter die Mitteilung, daß die Arbeiter bereits in Friedenszeiten durch schlechtes Öl Hautausschläge, vor allem an den Armen, bekamen, die mit starkem Juckreiz verbunden waren, aber ohne wesentliche Schwierigkeiten sich in verhältnismäßig kurzer Zeit zurückbildeten.

Ein Arbeiter der betreffenden Firma, der von mir wegen eines Hautausschlages auf Wunsch des Kassenvorstandes untersucht wurde, erklärte mir, daß die Arbeiter es ganz besonders peinlichst empfänden, daß in der betreffenden Firma keine Warmwassereinrichtung vorhanden wäre. Es sei unmöglich, mit dem kalten Wasser und der schlechten Kriegsseife zusammen, den Schmutz wegzubringen. Ferner empfänden es die Arbeiter als wenig zweckmäßig, daß sie sich nicht vor dem Frühstück waschen könnten und so beispielsweise gezwungen wären, mit ihren durch Öl verunreinigten Fingern, ihr Brot anzufassen. Es ist auch wohl ohne weiteres klar, daß dies keineswegs ein idealer Zustand ist, es ist beispielsweise nicht ausgeschlossen, daß auf diese Weise Ölteile in den Magendarmkanal gelangen und von dort, von dem Körper resorbiert, zu Vergiftungserscheinungen führen. Endlich weist dieser Arbeiter darauf hin, daß die sogenannte Ölkrätze sich sehr gut nach ihren Erfahrungen unter Schwefelbädern zurückbildete, und er spricht den Wunsch aus, daß die Firma doch nach dieser Richtung hin eine gewisse Vorsorge treffen möge, daß Arbeitern, wenn sie von der Ölkrätze befallen wären, gestattet werden müsse, diesbezügliche Bäder von ihrer Krankenkasse verordnet zu erhalten.

Die Versorgung der Kranken erfolgt in der Hauptsache durch eine Krankenschwester, bei der sich die Leute bei kleineren Erkrankungen zu melden haben; von dort erfolgt gegebenenfalls die Überweisung zu einem Kassenarzt. Es erscheint fraglich, ob diese Einrichtung für alle Fälle genügt, ich hatte den Eindruck, als ob in einem Falle von großem Furunkel des r. Vorderarms eine gewisse Indolenz von Seiten der Schwester vorgelegen hätte.

Von mir wurden im ganzen 9 Angestellte der Firma untersucht — abgesehen natürlich von den beiden Fällen, die in dieser Arbeit beschrieben worden sind. Diese Patienten hatten ihre Ausschläge mehr oder weniger lange Zeit und gingen damit sämtlich ihrer Arbeit nach.

Die Diagnosen in diesen Fällen waren folgende:

1. Follikulitis simplex et suppurativa (außerdem veieinzelte kleine Abszesse).
2. Ulzerationen, teilweise infiziert, hauptsächlich an der r. Hand
3. Geringgradige ekzematöse Veränderungen, einzelne Kratzeffekte·
4. Follikulitis simplex et suppurativa.
5. Follikulitis simplex et suppurativa.
6. Einige follikuläre Abszesse, infizierte Wunden.
7. Furunkulose. Follikulitis simplex et suppurativa.
8. Ulcera cruris.

9. Pemphigoider Ausschlag. Impetigoinfektion.

Wie aus diesen Mitteilungen hervorgeht, kann keine Rede davon sein, daß von den mir zwecks Nachuntersuchung übersandten 9 Patienten irgend einer ein Krankheitsbild geboten hätte, das die Diagnose Pemphigus gerechtfertigt hätte. Höchstens der Fall 9 hatte eine gewisse Ähnlichkeit mit dieser Affektion. Doch mußten bei Berücksichtigung aller Umstände, vor allem auch das klinische Bild selbst dazu führen, die Diagnose Pemphigus auch in diesem Falle abzulehnen.

Epikrise.

Mit Rückblick auf die eben geschilderten Verhältnisse erscheint vor allem interessant die Entstehung des Pemphigus in beiden Fällen im Anschluß an offenbar infizierte Wunden, eine Beobachtung, die, wie bereits hervorgehoben, schon Pernet (6) vor einer längeren Reihe von Jahren machen konnte. Man kann sich des Eindrucks in der Tat nicht erwehren, daß jene primär entstandenen Wunden mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als Eintrittspforte des supponierten Virus angesprochen werden müssen.

Leider konnten auch in unseren beiden Fällen keine absolut einwandfreien Befunde im Sinne eines spezifischen Erregers erhoben werden. Denn weder die aus dem Blaseninhalt kultivierten Staphylokokkenkolonien, noch die Befunde in der Lunge: „Staphylokokkenhaufen innerhalb und außerhalb der Bronchialwände" und Leber liefern eine ausreichende Erklärung für die Entstehung der Krankheit.

Immerhin bleibt die klinische Tatsache des Auftretens einer Art Primäraffekt, der Eruption des Pemphigusausschlages nach einem erscheinungsfreien Intervall von mehreren Wochen voraufgehend, wichtig genug, um als weiterer Beitrag für die infektiöse Ätiologie der Affektion festgehalten zu werden.

Zum Nachdenken veranlaßt weiter auch die Tatsache, daß unsere beiden Pemphigusfälle sich offenbar in demselben Fabrikbetriebe infizierten, ferner daß in dem gleichen Betriebe noch eine Reihe anderer Hautaffektionen zur Beobachtung gelangte, die zwar keinen Pemphigus darstellten, die Möglichkeit indes nicht ausschließen lassen, daß das Virus, das in einem Falle zur Entstehung ein-



facher Hautaffektionen führt, in einem zweiten Falle, unter anderen Umständen — Eintritt in die Blutbahn? primärer Herd an besonders ungünstiger Stelle oder in Form eines besonders rapid verlaufenden Prozesses? verminderte Widerstandskraft des betreffenden Organismus? — jenes wesentlich perniziösere Bild des Pemphigus vulgaris herbeizuführen vermag.

Weiter zeigen unsere beiden Fälle auch eine stark positive Wassermannreaktion im Blut, Fall 2 auch im Serum des Blaseninhalts, wobei darauf hingewiesen werden mag, daß positiver Wassermann auch bei Pemphigus vulgaris sonst bereits beschrieben worden ist [z. B. Heese (8)]. Es ist dies ja keineswegs eine auffallende Beobachtung, denn man kennt ähnliches auch bei anderen akuten Infektionskrankheiten resp. akuten Intoxikationen. Auch dieser Befund spricht jedenfalls bis zu einem gewissen Grade mehr für die Annahme einer infektiösen Ätiologie für unser Krankheitsbild.

Bezüglich der klinischen Erscheinungen des eigentlichen Pemphigus bieten unsere beiden Fälle nichts wesentlich Besonderes. Auch die alte Erfahrungstatsache, daß die Fälle von Schleimhaut-Pemphigus im allgemeinen ungünstig verlaufen, wird wiederum durch den Ausgang des Falles I bestätigt.

Von Seiten der inneren Organe ist bezüglich des Falles I besonders hervorzuheben einmal die hämorrhagische Pneumonie der Unterlappen, die offenbar auf Herabsteigen des Schleimhautpemphigus und die infolge des rapiden Kräfteverfalls herabgesetzte Expirationskraft zurückzuführen ist und dann die Degenerationserscheinungen der Leber, sowie die Blutungen in das Corpus sterni, die für die schwere allgemeine Infektion resp. Intoxikation des Organismus zu sprechen scheinen. Unsere therapeutischen Bemühungen waren im Falle I völlig ergebnislos, auch Salvarsan resp. Neosalvarsan versagte; es muß allerdings hervorgehoben werden, daß bei der kurzen Dauer der Krankenhausbeobachtung und dem von Beginn an desolaten klinischen Bild von vornherein

keine allzugroßen Erwartungen an den Erfolg dieser Medikamente geknüpft werden konnten. Im Falle II dagegen scheint sich die Salvarsan- resp. Neosalvarsanbehandlung entsprechend dem in der Literatur niedergelegten Erfahrungen [Zieler (9), Stümpke (10), Lindemann (11)] gut bewährt zu haben.

Literatur.

1. Peter, W. Zur Ätiologie des Pemphigus neonatorum. Berliner klin. Wochenschr. 1896. — 2. Waelsch. Über einen Bakteriebefund bei Pemphigus vegetans. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1899. Bd. L. — Waelsch. Weitere Mitteilungen über einen Bakterienbefund bei Pemphigus vegetans. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1900. Bd. LII. — 3. Babes, V. Über eine besondere Form des Pemphigus malig. Intern. Atl. Nr. 26. — 4. Lipschütz. Mikroskopischer Befund beim Pemphigus vulgaris. Freie Vereinigung für klin. Biologie. 1910. 19./V. Referiert: Münch. med. Wochenschr. 1910. Bd. II. p. 1470. — 5. Sternberg. Kleine ovale Gebilde bei Pemphigus. Münch. med. Wochenschr. 1913. Bd. I. p. 219. — 6. Pernet, G. and Bulloch, W. Acute Pemphigus a contribution to the aetiologie of the bullous eruptions. Brit. Journ. Vol. VIII. 1896. — 7. Frühwald. Pemphigus vegetans. Monographie. Verlag von Leopold Voss. 1915. — 8. Hesse. Positive Wassermannreaktion bei Pemphigus. Wiener klin. Wochenschr. 1915. Nr. 8. — 9. Zieler. Pemphigus chronicus. Würzb. Ärzteabend. 23./5. 1911. Referiert. Münch. med. Wochenschr. 1911. Bd. I. p. 1426. — 10. Stümpke. Über die günstige Beeinflussung des Pemphigus durch Salvarsan. Berlin. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 27. — 11. Lindemann. Durch Salvarsaninfusion geheilter Pemphigus. Inaugural-Dissertation 1912. Referiert Münchener medizin. Wochenschrift. 1913. Bd. I. p. 378.

Aus der Hautabteilung des städt. Katharinenhospitals
in Stuttgart.

Betrachtungen über Hautentzündung und Kriegserfahrungen bei Hautkrankheiten.

Von Dr. med. **Fr. Hammer.**[1])

Die Beschäftigung mit den Erkrankungen der Haut verleitet zu allgemeinen Betrachtungen über die Entzündung. Tatsächlich ist ja der Begriff der Entzündung von Erkrankungen der Haut abgeleitet. Wir sehen hier die Prozesse von Anfang zu Ende sich unter unseren Augen abspielen. Ist man doch, wie die bemerkenswerten Arbeiten von Weiß an der Otfried Müllerschen Klinik in Tübingen lehren, schon so weit gekommen, auch die lebende Haut der mikroskopischen Untersuchung zugänglich zu machen. Übrigens ist ja auch anatomisches Material gerade von der Haut am leichtesten zu bekommen.

Wenn ich mir gestatte, Ihnen einige allgemeine Ausführungen vorzutragen, so betone ich, daß ich mich dabei nicht in anatomische Einzelheiten versteigen und nur ausnahmsweise dabei die Ergebnisse der heutigen Bakteriologie und Immunitätslehre verwerten will. Ich werde mich vielmehr in der Hauptsache auf die klinische Beobachtung stützen. Auch kann ich es nicht anstreben, den Gegenstand ausführlich und überzeugend abzuhandeln. Meine Absicht ist, Ihnen die Anregung zu geben, diese Verhältnisse auch einmal von etwas anderen als den gang und gäben Standpunkten aus zu betrachten. — Dies einmal zu tun halte ich für nötig. Denn es ist nicht zu leugnen, daß gerade auf dem Gebiete der Hautkrankheiten der unübersehbaren

[1]) Vortrag, gehalten am 29. März 1917 bei der Sitzung des Stuttgarter ärztlichen Vereines im Katharinenhospital.



Menge von Einzeltatsachen, die uns die anatomische, die bakteriologische und die Serumforschung gebracht hat, immer noch nicht entsprechende praktische Ergebnisse in der Erkenntnis und besonders in der Behandlung der Hautkrankheiten gegenüberstehen. Und gerade zu diesem Zwecke ist es meiner Meinung nach nötig, daß die mehr das Große und Ganze ins Auge fassende klinische Betrachtung diejenigen allgemeinen Richtpunkte bringt, ohne welche sich die Einzelforschung ins uferlose verliert.

Die Hautentzündungen, die auf physikalische und chemische Einwirkungen zurückgehen, wollen wir beiseite lassen und uns auf die bakteriellen, in erster Linie auf die Pyodermien, beziehen.

Ich unterscheide in der Hauptsache 2 Arten des Vorgehens, durch das sich der Körper der eingedrungenen Schädlinge zu entledigen sucht:

1. Die akut eliminatorische Entzündung: Durch rasche Aufbietung sofort verfügbarer Kräfte sucht der Organismus sich im ersten Ansturm der ihn belästigenden Eindringlinge zu erledigen.

2. Gelingt dies nicht, so sucht er den Infektionsherd durch Entzündungsprodukte möglichst einzuwallen und von der Umgebung abzuschließen, um auf diese Weise die Mikroorganismen an weiterem Vordringen zu hindern. Diese könnten wir also die abschließende oder einkapselnde Entzündung nennen.

Die erste Form ist genugsam bekannt als Typus der akuten Entzündung, wie sie uns z. B. im Furunkel entgegentritt. Hohe Virulenz der Eitererreger und große Empfindlichkeit des befallenen Gewebes lösen nach Überschreitung der Reizschwelle, d. h. entsprechender Vermehrung der Eitererreger und der von ihren gebildeten Angriffsstoffe, die heftigsten Gegenbewegungen aus, die sich durch lebhafte Hyperämie, durch Transsudation und Exsudation von Blutbestandteilen zu erkennen gibt. Das befallene Gewebe wird teils durch die Giftstoffe der Eitererreger, teils wohl auch durch die starke Schwellung der Umgebung in Ernährungsschwierigkeiten, die bis zur Nekrose führen



können, gebracht, es wird abgegrenzt durch einen Leukozytenwall und geopfert. Ist es auf diese Art gelungen, die Eitererreger unschädlich zu machen, dann scheidet sich der nekrotische Pfropf allmählich von der Umgebung, wird durch Eiterung verflüssigt und ausgestoßen und die Erscheinungen bilden sich dann rasch und meist so vollständig zurück, daß kaum eine Narbe sichtbar bleibt.

Die zweite Art des Vorgehens scheint mir nicht gebührend beachtet und von der ersten nicht genügend abgesondert zu sein und soll deshalb eingehender behandelt werden.

Ist es nicht gelungen, der Eindringlinge sofort Herr zu werden, oder hat es sich um Erreger von geringerer Virulenz bei geringer Gewebsempfindlichkeit gehandelt, so tritt ein grundsätzlich anderes Vorgehen in sein Recht. Die Abwehrvorgänge verlaufen nicht so stürmisch und gehen nicht darauf aus, die Erreger schnell und vollständig zu erledigen, sondern sie suchen, wie schon erwähnt, zunächst die Gewebe vor ihrer schädlichen Einwirkung zu sichern, sie zu umhüllen, einzukapseln, von der Ernährungszufuhr mehr allmählich abzuschneiden.

Dazu ist nun das Hautgewebe besonders gut eingerichtet. Man hat die Haut einen Panzer gegen von außen kommende Schädlichkeiten genannt. Und zwar setzt die Haut gleicherweise physikalischen und chemischen Einwirkungen einen hohen Grad von Widerstand entgegen. Sie ist jedoch überdies imstande, unter Einwirkung dieser äußeren Schädlichkeiten gleich einer geschlossenen Truppe, die auch noch je nach Bedarf Reserven heranzuziehen vermag, ihre Abwehrkräfte zu verstärken. Ihre Zellen sind vermehrbar und quellbar und dadurch imstande, den empfindlicheren, weicheren unterliegenden Geweben stärkeren Schutz zu verleihen. Der innere Bau der Epidermiszellen ist zum großen Teil das Ergebnis äußerer mechanischer, thermischer, chemischer Einwirkungen. Bei Reibung und Stoß bildet sich die Schwiele, durch Einwirkung des Lichtes sammelt sich schützendes Pigment, chemische Veränderung in der Zusammensetzung der Epidermiszellen befähigen sie.

bestimmten chemischen Stoffen größere Widerstandskraft entgegenzusetzen.

Diese Eigenschaften der Haut treten nun auch bei der Entzündung in Tätigkeit und wirken dem Bestreben, die Infektionserreger an die freie Fläche abzustoßen, entgegen, indem sie die darüber liegenden Gewebe noch verstärken und verdicken. Diese Eigenschaften der Epidermis sind es auch, die vor allem, wie ich hier gleich betonen will, unsere Heilbestrebungen so erschweren, denn sie schützen nicht nur das gesunde Gewebe nach außen, sondern wir müssen diese Widerstandskräfte erst überwinden, wenn wir den kranken Herd heilend von außen angreifen wollen.

So bilden sich auf den Pusteln hornige Deckel, und wenn diese Pusteln beetartig aneinanderlagern, ausgebreitete schwielige Lage, die sog. Lichenifikation. Auch die tieferen Hautgebilde der Papillarschicht mit ihren Kapillarschlingen können zu Wucherungen angeregt werden, so daß papilläre warzige Gebilde von auffallender Gestalt entstehen. Dies kann schon ausnahmsweise bei der gewöhnlichen Impetigo vulgaris der Fall sein, die man alsdann Impetigo vegetans benennt, auch einen Pemphigus vegetans kennen wir. Es sind ganz dieselben Wucherungen, wie sie uns bei den Akuminaten, bei den Kondylomen der Syphilis, bei den verrukösen Bildungen der Tuberkulose entgegentreten. Gerade bei diesen Warzenbildungen ist es besonders auffallend, wie die zugrunde liegende Krankheitsursache den Prozeß einleitet, die Weiterentwicklung aber zugleich unter dem Einfluß mechanischer und hauterweichender Einwirkungen zu immer größerer Höhe entwickelt wird. Wir können auch ganz gut verstehen, daß ein solches Gebilde mit dem allmählichen Sicherheben über die Fläche der Haut diesen Einwirkungen in immer höherem Grade ausgesetzt wird und dadurch das ganze Wachstum auch unabhängig von der Grundursache weitergeht. Viele dieser Entzündungsvorgänge legen den Gedanken nahe, daß sie gewissermaßen fermentativ eingeleitet sind und sich dann die Bedingungen für ihren Weiterbestand selbständig verschaffen.

Ähnlich bilden sich auch die knotigen Infiltrate um



die Aknepusteln. Auch die so schmerzhaften Bildungen des Hühnerauges, die entzündlichen Klavi der Fußsohle sind nichts anderes als kleinste Entzündungsherde, um die sich mit Zuhilfenahme von Druck und Reibung immer größere Hornmassen schalenförmig anlagern. Bei ihnen scheint auch die Reizung der sensiblen Nervenendigungen reflektorisch durch vermehrte Blutzufuhr die Gewebsproduktion noch zu vermehren, während ja der Juckreiz durch das von ihm veranlaßte Kratzen die Epidermisbildung in hohem Grade steigern kann.

Bei allen diesen Entzündungsgebilden besteht ein auffallend großes Mißverhältnis zwischen der in dem eigentlichen ursprünglichen Krankheitsherd eingeschlossenen geringen Menge von Mikroorganismen zu der mächtigen entzündlichen Neubildung.

Wie Ihnen bekannt ist, hat man zur Erklärung dieser Vorgänge die Begriffe der Allergie und Anaphylaxie herangezogen. Und gerade Spezialforschungen aus dem Gebiete der Hautkrankheiten haben hier manche Aufklärung gebracht. Ich denke hier vor allem an die Forschungen Jadassohns und seiner Schüler in der Dermalomykosenlehre und der Tuberkulose, auf deren Ergebnissen meine Erklärungen zum Teil aufbauen.

Sie wissen, eine erste Impfung mit Tuberkulosegift verläuft anders als die wiederholte. Die erste Infektion braucht länger zu ihrer Entwicklung, verläuft aber stürmischer, während die Entzündung bei der wiederholten Infektion rascher zum Ausbruch kommt, aber mehr chronisch abgeschwächt verläuft. Wir stellen uns vor, daß von der ersten Infektion her schon Abwehrstoffe vorhanden sind, die nun bei der folgenden rasch in Wirkung treten, und auf die man dann die vermehrte Erzeugung entzündlicher Neubildung zurückführt. Die vermehrte Empfindlichkeit der Gegenbewegung ist so groß, daß dies z. B. von den Tuberkuliden nachgewiesen ist, schon die Endotoxine vereinzelter Tuberkelbazillen, ja sogar die der abgestorbenen Bazillen einen ganz mächtigen Entzündungsreiz abgeben. Auf diese Weise erklären wir ja auch das Zustandekommen der so

durchaus anders gearteten Gebilde der gummösen Syphilis gegenüber den Erscheinungen der frischen Lues. Und doch, glaube ich, genügt bei den in Rede stehenden Hautentzündungen die Erklärung durch Anaphylaxie und Allergie wohl, um uns die Einleitung des Vorganges und auch teilweise seine Unterhaltung verständlich zu machen. Mächtig unterstützt wird er aber jedenfalls durch die bereits beleuchtete Fähigkeit der Haut, auf äußere Reize mit vermehrter Gewebsproduktion zu antworten. Und diese äußeren Reize kommen bei diesen empfindlichen Gebilden auch noch verstärkt zur Wirkung. Die entzündliche Neubildung selbst, der Knoten, die Schwiele, die Wucherung muß aber doch auch durch ihren Druck auf die Ernährung sowohl ihres Einschlusses als die ihrer Umgebung erhebliche Veränderungen zuwege bringen, bis ein, wie ich es nenne, pathologischer Gleichgewichtszustand hergestellt ist.

Vielleicht kann man ganz allgemein die chronische Entzündung als ein Zusammenwirken der verschiedensten Umstände zur Herbeiführung eines pathologischen Gleichgewichtszustandes bezeichnen.

Ein solcher pathologischer Gleichgewichtszustand kann in den verschiedensten Lagen eintreten und erstaunlich beharrlich sein. Einige Beispiele. Wie oft müssen wir uns wundern, daß eine Hyperidrosis pedum trotz der ungünstigsten äußeren Verhältnisse, die z. B. das Leben des Feldsoldaten mit sich bringt, lange Zeit ganz auf dem gleichen Stande bleibt, ohne zu schlimmeren Schädigungen zu führen, wie sie in manchen Fällen beobachtet werden. Wir haben hier ein Beispiel, das wir ätiologisch klar übersehen: Unter dem Einflusse der abschließenden Fußbekleidung tritt eine Quellung der an den Füßen überaus mächtigen Hornschicht ein und dadurch faulige Zersetzungsvorgänge in derselben, die den denkbar besten Boden bereiten für die Ansiedlung von Entzündungserregern. Solche Entzündungsvorgänge treten ja auch oft genug ein. Aber in weitaus den meisten Fällen halten sich Angriff- und Abwehrbestrebungen, und zwar hier ganz im Anfangsstadium, genau und lange Zeit hindurch die Wage.



Auf dieselbe Weise können sich manche Hautkrankheiten wie Akne, Ekzem, Psoriasis für lange Zeit in einem für das Individuum und seine Lebensaufgaben erträglichen Zustande halten.

Wird allerdings einmal die Gleichgewichtslage durch Schädigungen, die der Entwicklung der Entzündungserreger günstig sind, auffallend verschoben, dann kann die Krankheit so das Übergewicht bekommen, daß es für lange Zeit mit dem ungestörten Dasein des Befallenen vorbei ist. Denn das Mißliche bei dieser Art des Heilungsvorganges ist, daß es auf diese Weise meist nicht zu einem vollständigen Abschluß des Prozesses kommt, daß im Gegenteil z. B. die in eine Gewebskapsel eingeschlossenen Eitererreger für lange Zeit ihre Virulenz bewahren. Ja vieles spricht dafür, daß diese Virulenz sich allmählich durch Angewöhnung an den Standort noch erhöht. Denn die Pathogenität der Eitererreger ist eine sehr verhältnismäßige. Sie stellen sich auf bestimmte Zusammenordnungen äußerer Umstände ein und sind nur unter diesen krankheitserregend.

Dies ist besonders bemerkenswert bei der sekundären Eiterinfektion. So ist es recht auffallend, daß bei der Skabies und bei der Pedikulose die in ihrem Gefolge stehende Impetigo, die Pustulose und Furunkulose nach Vernichtung der tierischen Parasiten eine ganz auffallende Heilungsneigung zeigen und nur in vereinzelten Fällen als selbständige Krankheiten die Grundkrankheit überdauern. Es sind hier aus der Kette der Lebensbedingungen, auf die sich in diesen Fällen die Eitererreger eingestellt haben, ein oder mehrere Glieder herausgenommen und damit ihre Lebenskraft für den Augenblick erschüttert, und diesen benützt der Organismus, um vollends die Oberhand zu gewinnen. Ähnliches kann man bei den pyogenen Sekundärinfektionen beobachten, welche die Lues begleiten.

Beim Freiwerden sind diese eingeschlossen gewesenen Mikroorganismen meist wieder außerordentlich ansteckend für den gleichen Körper und rufen leicht neue pyogene Erscheinungen hervor. Dieses Freiwerden kommt dann zustande, wenn hyperämisierend auf die Haut wirkende Reize



eine Quellung der Kapsel herbeiführen und diese dadurch für den Durchtritt und die Ausbreitung der eingeschlossenen Erreger gangbar wird. Dieses Spiel hin und her können wir bei manchen Lokalisationen der Pustulosen oft lange Zeit beobachten. So besonders in behaarten Gegenden, vor allem an der hinteren Haargrenze im Bereich des Hemd- und Kleiderkragens, wo die Wirkung der äußeren Einflüsse sehr verständlich wirkt. Nur können sich die meisten Leute nicht vorstellen, wie verderblich diese kleinen, kaum beachteten Reize wirken. Das schubweise Auftreten dieser Pustulosen wird ebenfalls dadurch begreiflich, wenn ich mich auch dem Eindruck nicht verschließen kann, als wechselten bei den Erregern Vegetationsperioden mit Zeiten einer gewissen Untätigkeit ab.

Häufig wird jedoch in der einzelnen Blüte der Zweck der Unschädlichmachung durch Einschluß und Abschluß vollständig erreicht und der betreffende Erreger zum Absterben gebracht. Alsdann schwindet die Gewebskapsel langsam von selbst, indem von beiden Seiten allmählich demobilisiert wird, und es bildet sich eine atrophische Narbe. Jesionek sieht in seiner „Biologie der Haut", einem Buch, das ich warm empfehlen möchte, die diesem Prozeß zugrunde liegende Nekrose immer als eine unmittelbare Wirkung der Entzündungsursache an. Es ist aber doch eigentlich recht wahrscheinlich, daß auch hier der durch die entzündliche Neubildung erzeugte Gewebsdruck im Zentrum Ernährungsstörungen und nekrobiotische Vorgänge herbeiführen kann.

Bei der Akne nodosa haben wir diese Vorgänge in den verschiedensten Entwicklungsformen nebeneinander. Wir sehen hier allerdings die Neigung zur Bildung nekrotischer Narben bei verschiedenen Menschen in sehr verschiedenen Graden entwickelt, so daß wir wohl ohne die Annahme nicht auskommen, daß im einzelnen Falle eine gewisse Gewebsschwäche, ein Mangel an Widerstandskraft des Bindegewebes vorhanden ist. Denn wir können in diesen Fällen oft sehen, daß nicht einmal eine erklärte Entzündung dazu nötig ist, sondern daß sich bei manchen schon unter

dem Drucke der Komedonen ganz beträchtliche Hautatrophie entwickelt.

Um mich besser verständlich zu machen, mußte ich natürlich die beiden Entzündungsformen, die eliminatorische Eiterung und die zum Einschluß und Abschluß der Erreger führende Zell- und Gewebsneubildung als getrennte Erscheinungen behandeln. In Wirklichkeit ist davon natürlich gar keine Rede, sondern sie kommen meist nebeneinander vor und beeinflussen sich gegenseitig. Und schon dadurch wird eine unendliche Mannigfaltigkeit der Pyodermien in der Erscheinungsform erzeugt. Dies ist gerade wieder bei der Akne sehr in die Augen springend. Wir sehen hier akute Pustulationen, bei denen es rasch zur Elimination der Eitererreger ohne nennenswerte Gewebsneubildung kommt, und die rasch ohne Narbenbildung abheilen. Daneben finden wir umgekehrt Knoten mit einer ganz geringfügigen zentralen Eiterung, um die sich ein mächtiges Zellinfiltrat gebildet hat, das oft erstaunlich lange als solides Gebilde bestehen bleibt, um dann am Schluß unter dem Einfluß äußerer Reizungen nochmals ein akutes Stadium der Eiterung durchzumachen oder langsam mit atrophischer Narbenbildung zur Verödung zu kommen.

Es bliebe noch übrig, einige praktische Gesichtspunkte zu gewinnen, die auch für unser Handeln bei der Bekämpfung dieser Pyodermien und anderer Hautinfektionen bestimmend sein können.

Es ist ja in die Augen springend, daß dieselben Ursachen bei verschiedenen Menschen nicht dieselben Wirkungen haben. Während die Infektionen bei vielen kaum zum Haften kommen, werden andere fast ihr ganzes Leben nicht frei davon. Es muß also gewisse konstitutionelle Ursachen geben, die das Gedeihen der Eitererreger begünstigen oder hindern. Wir sind weit entfernt von einem klaren Einblick in diese Verhältnisse. Wir können uns nur an einzelne auffallende Tatsachen halten. Viele dieser empfänglichen Menschen hat man als skrofulös bezeichnet. Ungefähr das gleiche, was man hierunter versteht, hat dann Czerny exsudative Diathese benannt. Wir finden das Haut-

gewebe dieser Naturen stärker von Gewebsflüssigkeit durchtränkt, was sich öfter in einem leicht gedunsenen Aussehen zu erkennen gibt. Auch kann man öfter bei ihnen eine gewisse Labilität im Gefäßsystem erkennen, die ich vasomotorische Schwäche nennen möchte. Dieselbe äußert sich auf der einen Seite in Neigung der Hautkapillaren zu venöser Stase, die Gesicht, Hände und Füße livid und kalt macht. Andererseits finden wir aber auch wieder eine gewisse Reizbarkeit gegen gefäßverengernde Einflüsse, die zu kalter Blässe und Schweißsekretion führt. Die Hyperidrosis pedum ist ein Stigma dieser vasomotorischen Schwäche.

Ein weiteres Stigma ist mir aufgefallen. Das ist die telangiektatische Wangenröte. Diese hat sich mir überdies als ein glatt vererbbares Hautmerkmal erwiesen, und zwar in rein dominanter Form. Bei den Menschen, die mit dieser Wangenröte behaftet sind, ist immer auch eines der Eltern damit behaftet gewesen, und sehr häufig ist sie auch bei den Geschwistern vorhanden. Diese Individuen sind äußeren Schädlichkeiten viel mehr preisgegeben und gehalten, dem Körper von außen Unterstützung zuzuführen. Sehr regelmäßig leiden sie an Pernionen. Bezeichnend für sie ist, daß alle Krankheiten bei ihnen leicht schleppend und träge verlaufen, oft nicht recht zum Abschluß kommen und zu Nachkrankheiten neigen. Dabei verbinden sie sich mit anderen konstitutionellen Faktoren. Diese sind auch die Menschen, die leicht an der Pustulosis hyperaemica faciei (Akne rosacea) erkranken, da die hyperämische Haut zur Infektion mit Eitererregern veranlagt. Die von diesen erregten Entzündungen bewirken ihrerseits wieder vermehrte Hyperämie. Es kommt also auch durch einen Circulus vitiosus wieder ein pathologisches Gleichgewicht zustande, indem die Krankheit wieder ihrerseits Bedingungen schafft, die sie in ihrem Bestande befestigen. Dabei will ich einschalten, daß Hyperämien und Entzündungen einzelner Gebiete im Bereich des Kopfes sehr leicht auf Nachbarorgane übergreifen und dort schlummernde und auf der Lauer liegende Krankheitsanlagen und Keime zur Entfaltung bringen; Nase, Augen, Gehörorgan, Zähne stehen in solchen wechselseitigen Beziehungen zueinander.

Weiterhin besteht für mich nach meinen Beobachtungen gar kein Zweifel mehr, daß die meisten chronischen Entzündungserreger der Haut auch einen paralysierenden Einfluß auf das Gefäßsystem weiter Hautstrecken ausüben, welcher die Haut in einen Zustand weicher Erschlaffung versetzt, in der sie offenbar für Ausbreitung der Entzündung und für das Haften der Autoinokulationen besonders geeignet ist.

Schon früher hat Unna auf den eigentümlichen Zustand der Vergilbung der Haut hingewiesen, der den seborrhoischen Zustand der Gesichtshaut einleitet und begleitet. Bei der Akne und Seborrhoe macht sich neben dem eigentümlichen Geruch von ranzigem Fett eine fahl-livide krankhafte Hautfärbung bemerkbar, die sicherlich einer Einwirkung der Krankheitserreger zuzuschreiben ist, denn sie macht in demselben Verhältnis, als es gelingt die Krankheit zu bessern oder zu heilen, einer frischeren rosigen gesunden Hautfarbe Platz. Und die örtlichen wie die allgemeinen Gesundheitsverhältnisse nehmen mehr und mehr eine günstige Wendung. Weiterhin bestehen sichere Beziehungen der Pyodermien zu den Verdauungsorganen, zur allgemeinen Blutverteilung, zu Gelenkerkrankungen, die schwer zu sichten sind, und bei denen schon oft von den Autoren Ursache und Wirkung durcheinandergeworfen worden sind.

Beim Ekzem, das ich ebenfalls in die Gruppe der Pyodermien einrechne, möchte ich die eigentümliche Überempfindlichkeit, die dem Ekzematiker immer wieder Rückfälle seiner Erkrankung bereitet, der herrschenden Anschauung entgegen viel eher für einen erworbenen Zustand halten, denn er kann mit vollständiger Heilung der Krankheit auch wieder verschwinden. Diese Überempfindlichkeit kann mit dem ersten Ekzemanfall aus äußeren Ursachen sich entwickeln. Aber erst eine ganze Reihe von begünstigenden Umständen schafft die pathologische Gleichgewichtslage, die sich dann durch sich selbst erhält und unter Umständen zu hohen Graden steigert. So kann ein artifizielles, ein Berufsekzem auch nach Wegfall der ersten ursächlichen



Schädigung durch sich selbst als selbständige Krankheit weiterbestehen.

Eines der schlagendsten Beispiele ist die Überempfindlichkeit der Haut gegen die chemisch wirkenden Lichtstrahlen, auf die als einer der ersten Veiel hingewiesen hat. Sie tritt oft erst in vorgerückten Jahren fast plötzlich auf und kann sich von Jahr zu Jahr steigern bis zu dem Grade, daß ein damit behafteter Mensch schon von diffusem Tageslicht schwere Hautentzündungen bekommt.[1]) Ein rechtes Verständnis haben wir dafür nicht, besonders auch nicht dafür, daß sich diese Überempfindlichkeit dann wieder verlieren kann. Wo jedoch Eitererreger im Spiele sind, und ich glaube, daß dies bei den meisten auch dieser Hautentzündungen der Fall ist, dürfen wir an die Eigenschaften derselben denken, sich auf ganz bestimmt gegebene Verhältnisse einzustellen. Und nur unter diesen tritt dann Übertragung ein. Dies ist dann wohl auch die Erklärung dafür, daß sie für das Hautgewebe desselben Körpers so besonders infektiös sind. Und dabei wählen sie sich noch bestimmte Örtlichkeiten aus und sind dann nebenbei noch von gewissen äußeren Einwirkungen, wie der Reibung des Kragen- oder Ärmelrandes, von bestimmten Feuchtigkeitsverhältnissen, wie in den Achselhöhlen oder der Genital- und Analgegend abhängig. Wo, wie in der Familie, nahe verwandte Körperbeschaffenheit und gleiche Lebensbedingungen gegeben sind, wird übrigens recht häufig auch die Übertragung z. B. der Furunkulose auf andere Individuen beobachtet.

Dazwischen hinein spielen offenbar auch wieder immunisierende Kräfte, die das spontane Nachlassen der Erkrankung bedingen und auch den Verlauf in Schüben begünstigen, so daß auf Zeiten der Anergie wieder solche der Anaphylaxie und Allergie folgen. Recht häufig bilden Verletzungen im Verein mit den deshalb notwendigen Ver-

[1]) Anm.: Ich möchte hier bemerken, daß in der letzten Zeit ein unter dem Einfluß des Lichtes stehender Fall von nekrotisierender Pustulose des Gesichtes (Hydroa vacciniformis) durch Anwendung von Ultrazeozon, das die Wirkung der ultravioletten Strahlen aufhebt, in geradezu überraschender Weise von mir geheilt wurde.

bänden den Ausgangspunkt von Ekzemen und Pyodermien. Sie brauchen sich dann nicht auf die Umgebung der Wunde zu beschränken, sondern erlangen Selbständigkeit und breiten sich aus.

So haben wir z. B. in der letzten Zeit ausgehend von einer vereiternden Verbrennung am Vorderarme sich eine regelrechte Impetigo vulgaris entwickeln sehen, die sich über einen großen Teil des Körpers verbreitete.

Wenig bekannt, aber recht häufig ist es, daß die Impetigo vulgaris von einer Fingerverletzung ausgeht, wo sich zuerst eine Blase bildet, die am Rande serpiginös fortschreitet. Es erfolgt die Übertragung aufs Gesicht und den übrigen Körper dann in Form der typischen, in Stuttgart und Umgebung so sehr häufigen Impetigo vulgaris.

Auch bei der Prima intentio der kleinsten Wunde, sind entzündliche Vorgänge, und wie bakteriologische Untersuchungen lehren, auch schon Eitererreger vorhanden. Dieselben spielen nach meiner Auffassung keineswegs eine passive Rolle, sondern werden nur durch die Gegenbewegungen des Körpers im Schach gehalten. Es gibt kaum eine bessere Schulung für die ärztliche Beobachtung und zum Verständnis pathologischer Vorgänge als die genaue Beobachtung einer jeden auch der einfachsten Wunde.

Es ist ungemein reizvoll, dieses Spiel hin und her zu verfolgen, zu sehen, wie jedem Angriff auch sofort Abwehrbestrebungen entgegengesetzt werden, bei denen bald der Angreifer, bald der Verteidiger in einem gewissen Vorteil ist. Schon das wechselnde Farbenspiel der begleitenden Blutfüllungszustände ist eine Quelle des Genusses.

Welche Hartnäckigkeit und Beständigkeit der pathologische Gleichgewichtszustand erlangen kann, wird Ihnen in diesen Kriegsjahren bei der Behandlung von Fisteln und Hautulzerationen zu Ihrem Leidwesen klargeworden sein. Sie haben hier die fortschreitende eliminatorische Eiterung, die aber wegen der Bestrebung, den Eiterherd von der Hautoberfläche her zum Abschluß zu bringen, nicht zum Ziel kommen kann. Auch an jeder Flächeneiterung können Sie dieses Spiel beobachten. Sowohl die Granulationen als

auch das neugebildete Randepithel zeigen fortwährend das Bestreben, feindliche Kräfte zum Einschluß zu bringen. Dies gibt sich im Auftreten von Wucherungen des Geschwürsgrundes sowie als Unterminierungen des Randes zu erkennen, die oft geradesoviel neugebildetes Epithel zerstören als sich fortwährend wieder bildet.

Kommt nun die plumpe Hand des Menchen mit einem der vielgepriesenen Wundbehandlungsmittel, von denen ich auch nicht eines nennen will, so kann es gelingen, den Verhältnissen, an die sich der betreffende Erreger angepaßt hat, einen solchen Schwingungsstoß zu versetzen, daß die Heilbestrebungen des Körpers die Übermacht gewinnen und die Sache in einem Zuge ausheilt. Dann preist man öffentlich das angewandte Mittel als das einzig wahre. Leider geht es nicht immer so, sondern der pathologische Gleichgewichtszustand trotzt manchmal auf kleinstem Raume allen unseren Heilbestrebungen. Wir bringen in Wochen und Monaten die verschiedensten Behandlungsformen an, denen allen sich der Prozeß anpaßt, so daß dieser im großen und ganzen auf demselben Punkte bleibt und uns selbst ein geradezu niederdrückendes Bewußtsein von unserem ganzen Wissen und Können beigebracht wird.

Wenn ich versuche, aus den Ihnen vorgetragenen Betrachtungen Regeln für unser praktisches Handeln zu gewinnen, so erspart uns den durcheinanderwirkenden Naturkräften gegenüber die Wissenschaft nicht die Notwendigkeit, durch eingehendes Beobachten Erfahrung zu sammeln und ein Gefühl dafür zu gewinnen, wo hinaus die Natur will. Und auch Ehrlich hat sich verstiegen, wenn er einmal behauptete, das Heilen müsse eine exakte zahlenmäßige Wissenschaft werden. Das wird nie der Fall sein. Auf der Haut heilen wir meist nicht aktiv, sondern wir heilen dadurch, daß wir der Natur die Hindernisse aus dem Wege räumen. Deshalb möchte ich, wenn der Heilprozeß vorwärts schreitet, auch wenn das noch so langsam der Fall ist, alle eingreifenden Maßnahmen und jeden Wechsel der Behandlung widerraten. Es gibt keinen besseren und sichereren Heilungsvorgang als den in ganz langsamem

46*





Zeitmaß regelmäßig fortschreitenden. Denn dieser vermeidet am sichersten Einschlußvorgänge, die eben doch immer wieder zu Störungen und Rückschlägen führen können. Ein gutes Beispiel hierfür sind die Vorgänge bei der Lupusheilung. Es ist erstaunlich, welch rasche Überhäutungsneigung die flachen, nach ungenügender Zerstörung der Lupusherde zurückbleibenden Wunden haben. Sie ist entschieden gegen das Normale gesteigert. Man kann aber auch sicher sein, daß, je rascher sie erfolgt, desto mehr Lupusknötchen in der schönen, glatt überhäuteten Fläche wieder zum Vorschein kommen. Veiel hat in seinen Vorschriften über die Pyrogallusbehandlung dem Rechnung getragen und betont, daß man die wundgemachten Lupusstellen möglichst langsam zur Heilung bringen soll, damit möglichst wenig Einschlüsse vorkommen, denn das Tuberkelknötchen ist ja nichts anderes als eine solche Kapselbildung in schönster Form.

Auch bei den rein epithelialen Erkrankungen, beim Ekzem, bei der Psoriasis muß man auf diese überstürzten Heilbestrebungen Rücksicht nehmen und ungleiche Epithelbildungen, Rißbildungen zu vermeiden und eine glatte Fläche ohne Schlupfwinkel zu erzielen suchen. Rhagaden kann man oft in kürzester Zeit durch Einlagen kleinster Gazestreifen heilen.

Vielleicht ist hier der Platz, einige Worte über den Grundsatz „Primum non nocere“ zu sagen, den wir sehr gerne im Munde führen, aber lange nicht genug beachten. Ich habe schon erwähnt, daß wir Leute mit chronischen Hautkrankheiten zu behandeln haben, bei denen sich die Krankheit bei Ausübung ihres Berufes, ja sogar im Kriegsdienst, oft jahrelang in ganz erträglichen Grenzen hält. Haben wir einen solchen nach allen Regeln der Kunst behandelt, können aber der Rückfälle, z. B. bei der Akne, nicht Herr werden, so ist häufig danach seine Haut reizbarer und empfindlicher als vorher, so daß ich ganz allgemein den Satz aufstellen möchte: Ein erfolglos behandelter Kranker ist oft schlechter daran als ein gar nicht behandelter. Bei den chronischen Schleimhautkatarrhen wird

Ihnen dies oft deutlich genug geworden sein. Beim Lupus ist es ebenfalls ganz bestimmt der Fall. Die noch gar nicht behandelten Fälle schreiten oft so langsam vorwärts, daß sie fast keine erhebliche Störung verursachen. Meist erst die unregelmäßige Behandlung, wie sie durch die Nachlässigkeit der Kranken erfolgt, eine Zeitlang tatkräftig, dann wieder längere Zeit nicht, bringt die schlimmen wuchernden und entstellenden Formen des Lupus zutage.

Wir müssen dessen bei unseren Heilbestrebungen eingedenk sein, ohne zu dem Schluß zu kommen, die Dinge gehen zu lassen, wie sie wollen.

Je akuter und universeller eine Hautentzündung auftritt, desto mehr hat sie das Bestreben, einen zyklischen Verlauf zu nehmen. Wir haben eine Reihe von universellen Ekzemen, bei denen mit der üblichen Behandlung nicht vorwärts zu kommen war, in regelmäßiger und vollständiger Weise dadurch geheilt, daß wir die Kranken sich nackt in gutgeheizten Zimmern bewegen ließen. Es sind eben dadurch die regelmäßigen Reize der Außenwelt, auf die die Krankheit angewiesen ist, möglichst ausgeschaltet.

Es ist nicht schwer, durch irgendwelche Mittel bei einer entzündlichen Hautkrankheit rasch erhebliche Besserung und beim Kranken die Empfindung zu erzielen, daß er nun beim rechten Doktor angekommen ist. Aber häufig kommen wir auf einen gewissen Punkt, wo es nicht mehr weitergeht, und wo ein Krankheitsrest der Heilung die größten Schwierigkeiten entgegensetzt. Und doch kommt es gerade darauf an, auch diesen Punkt zu überwinden und die Heilung zu einer vollständigen und dauernden zu gestalten. In dieser Kunst müssen wir es noch erheblich weiter bringen.

Wir müssen die Entzündung ansehen als einen Ausdruck für die Heilbestrebungen des Körpers. Und diese stehen in einem auf das vollkommenste abgewogenen Verhältnis zu den Krankheitsursachen. Es muß also immer zunächst versucht werden, der erkrankten Haut einen Schutz gegen Störungen ihrer eigenen Heilbestrebungen zu verschaffen und mit den mildesten Mitteln zu beginnen, je

akuter die Entzündung verläuft. Dabei müssen wir stets der schädlichen Nebenwirkungen unserer Mittel eingedenk sein. Wenn wir z. B. beim akuten Ekzem der erkrankten Haut durch Puder einen Schutz gegen äußere Reize verschaffen, so ist dies nur so lange gut, als kein Nässen eintritt, sonst bilden sich Krusten, unter denen Sekretstauung eintritt mit allen ihren schädlichen Folgen.

Möglichste Ruhigstellung der erkrankten Hautgegend erscheint auch nach den Erfahrungen der Kriegswundbehandlung als eine selbstverständliche Forderung, die immer wieder mit voller Einmütigkeit, so sehr sonst die Ansichten über die übrigen Mittel auseinandergehen, erhoben wird. Nur ist sie bei den Kranken, die in ihrer Tätigkeit durch ein nach ihrer Ansicht so geringfügiges Leiden nicht behindert sein wollen, gerade am allerschwersten durchzuführen. Meist machen Bewegung und Einwirkung äußerer Reize erst die zunächst in kleiner Anzahl vorhandenen und von den Abwehrkräften beherrschten Entzündungserreger vermehrungsfähig. Denn erst wenn ein gewisser Schwellenwert derselben überschritten ist, beginnt die Krankheit die nötige Offensivkraft zu gewinnen.

Ist die Entzündung im Vormarsch und hat sie größere Ausdehnung angenommen, dann sind zunächst noch die gleichen Grundsätze geltend, nur sind sie viel schwerer durchzuführen.

Bei Exsudation nach der freien Oberfläche hin sucht der Körper selbst durch Krustenbildung einen Schutz nach außen und eine gewisse Ruhigstellung zu erzielen. Hier gilt es dann wieder darüber zu wachen, daß dieser Zweck erreicht wird ohne gleichzeitige schädliche Nebenwirkungen. Wenn die Entzündung unter der Kruste abnimmt und diese Neigung zeigt, dürr zu werden, besonders am Rande, dann kann die Kruste ruhig belassen werden. Die Heilung unter einer guten Kruste geht unter Umständen sehr langsam vor sich, ist aber immer eine der allerbesten. Bei Wunden und Geschwüren ist immer der Rand der Kruste ins Auge zu fassen. Geht hier die Kruste in einen trockenen Schuppenkranz über, unter dem trockenes neugebildetes Epithel vor-

handen ist, so ist die Heilung meist gesichert. Anders wenn die Kruste hier fest anhaftet. Es kann dann durch den Druck wohl eine Beschränkung der Eiterung eintreten, aber unter dem Rand dringt dann leicht die Eiterung als Pustelbildung im kleinen unter das Epithel und führt zu neuem Zerfall. Es ist dann nötig, die Kruste nach vorheriger Erweichung zu entfernen, wobei aber mechanische Reizung möglichst vermieden werden muß. Umschläge und Salben können dabei nützlich sein, aber auch eine zu starke Quellung des Epithels der Umgebung und dadurch Ausbreitung der Eiterung hervorrufen. Denn aufgeweichtes Epithel ist wohl der beste Mutterboden für die Ansiedlung virulenter Eitererreger. Wir haben mit Vorteil Wasserdampf zum Abweichen der Krusten benützt. Auch hier liegt die Kunst darin, den richtigen Feuchtigkeitsgrad herzustellen, daß keine zu starke Eintrocknung und keine ungünstige Erweichung auftritt.

Ich kann mich unmöglich hier in Einzelheiten einlassen, muß dieselben vielmehr auf die vorzustellenden Fälle aufheben und mich hier auf solche abgerissenen Andeutungen beschränken.

Doch darf ich vielleicht noch einiges Allgemeine über die eigentlichen Pyodermien der Haut erwähnen.

Unsere Erfahrungen im Zusammenhang mit dem Knappwerden so mancher der gewohnten Behandlungsmittel haben uns auf immer einfachere Linien zurückgebracht.

Wichtig ist es, die ersten Entzündungsherde möglichst früh unter Abschluß zu bringen, damit nicht durch Reizung vermehrte Entzündung erzeugt und nicht durch Verschleppung weitere Gebiete infiziert werden. Im übrigen ist aber an dem Eiterherd möglichst wenig zu machen. Es kann beim Furunkel, wenn man Glück hat, den Sitz der Eiterung mit dem Messer oder Platinbrenner zu erreichen, gelingen, ihn in kurzer Zeit zur Heilung zu bringen Besteht aber auch nur in der kleinsten Ecke die Eiterung weiter, so beginnen sofort die Schwierigkeiten des chronischen Eiterungsprozesses, die ich Ihnen an einigen Beispielen werde zeigen können. Besonders auch bei der in Knoten-

form auftretenden Eiterung ist es meist außerordentlich schwer, den kleinen Kern zu treffen und zu verhüten, daß sich die Kapsel wieder schließt.

Bei den mehr chronisch verlaufenden, über weite Strecken verbreiteten Pustulosen muß festgehalten werden, daß auch sie durch die Schädlichkeiten der Kleidung und der Bewegungen am zyklischen Ausheilen gestört werden. Es sind aber nicht nur die mechanischen Störungen, die wir dabei berücksichtigen müssen, sondern auch die erweichenden, Quellung verursachenden Einflüsse, die z. B. in der Achselhöhle oder am After immer wieder Neuinfektionen vermitteln. Und gerade diese Wirkungen müssen bei der Anwendung von Salben und Umschlägen immer in Rechnung genommen werden.

Größte Schwierigkeiten für die Heilung bieten die Pustulosen der behaarten Gegenden. Während man die vorhandenen Pusteln zur Heilung bringt, lauern schon wieder unzählige andere Eitererreger in den Schlupfwinkeln, die die Haar- und Drüsenfollikel bieten, auf die Gelegenheit zu neuer Entwicklung, die begünstigt wird durch den Reichtum an Kapillarschlingen, die die Ausbreitung hyperämischer Vorgänge erleichtern. Dabei kommt man ohne Geduld nicht aus. Und tatsächlich sind wir wegen der ungünstigen Nebenwirkungen, die hier Salben- und Umschlagbehandlung haben, dazu gekommen, außer Epilation möglichst wenig zu machen und sie ihrem natürlichen Ablauf zu überlassen, wodurch oft ein auffallend ungestörter Heilungsverlauf zustande kommt. Ich glaube sogar, daß die Röntgen- und Lichtbehandlung zum Teil in solchen Fällen ähnlich wirkt wie der Feuerreiter bei der Feuersbrunst, ihdem sie nämlich auf die Anwendung von Salben und Umschlägen verzichten läßt.

Bei Pustulosen, die wie die Akne oder Pustulosis hyperaemica des Gesichtes nahe beieinanderstehen, können wir freilich dadurch, daß wir eine flächenhafte Entzündung mit nachfolgender Schälung erzielen, z. B. durch Sublimat-Zinkpaste 2—6% oder durch die künstliche Höhensonne die Eiterherde zur Abstoßung bringen. Aber merkwürdiger-



weise geht dies eigentlich nur im Gesicht und ist in behaarten Gegenden sehr zu widerraten, wo wir jede reizende Behandlung vermeiden müssen. Im letzteren Falle kommt man ohne Geduld nicht aus.

Immer müssen wir unsere Behandlungsmittel darauf prüfen und beobachten, ob auch tatsächlich die beabsichtigte Wirkung erreicht wird. Oft verkehrt sie sich gerade in das Gegenteil. Wir sprechen z. B. von aufsaugenden Verbänden. Nun kann man aber oft feststellen, daß die Entfernung der Wundsekrete durchaus nicht nach Wunsch von statten geht, sondern daß der Eiter nach oben eintrocknet und nach unten einen See bildet, der ganz ungünstig wirkt, ebenso bei Pasten. Hier gilt es dann, den nötigen Feuchtigkeitsgrad im Verband herzustellen und den Verband genügend häufig — unter Umständen mehrmals täglich — zu wechseln. Nur wenn man jeden Verband beim Abnehmen genau darauf ansieht, ob er seine Pflicht erfüllt, wird man in richtiger Weise wirken können.

In der Umgebung von Entzündungsherden und, nachdem eine Hautentzündung in ihren Haupterscheinungen geheilt ist, an ihrem Platze finden wir oft noch längere Zeit eine livide oder pigmentierte, langsam abschälende oder schuppende Fläche, oder gar eine derb infiltrierte schwielige Haut, besonders an den Unterschenkeln. Diese Überbleibsel sind immer sehr mißtrauisch zu beurteilen. Es sind die letzten Erkennungszeichen für die in der Hauptsache bezwungenen und nicht mehr kräftigen, aber noch vereinzelt eingeschlossenen Erreger, die sich aber unter günstigen Bedingungen wieder durch Hervorrufung von Rückfällen bemerklich machen können.

Es gilt also, diese noch nicht gefestigte Haut durch abhärtende Maßregeln (Massage, Muskelübungen, Wasser-, Sandabreibungen) zu kräftigen und widerstandsfähig gegen äußere Reizungen zu machen, wodurch auch am sichersten der Wiederentwicklung noch nicht ganz abgestorbener Eitererreger begegnet wird.

Wenn wir die glatte Heilung eines Syphilisausschlages bei Anwendung spezifischer Mittel sehen, die die größten



Infiltrate und Geschwüre zauberhaft zum Schwinden bringen, und damit die Hartnäckigkeit ausgedehnter, immer wieder rückfällig werdender Pyodermien vergleichen, erhebt sich immer wieder der Wunsch, durch allgemein wirkende Mittel eine summarische Heilung zu erzielen. Dieser Hoffnung verdanken wir die Hefepräparate sowie die Vakzine- und Serumtherapie. Ich kann von uns nur sagen, daß wir mit ersterer kaum, mit letzteren nie solche Erfolge erzielt haben, wie sie von anderen Seiten gemeldet werden, und nicht dadurch ermuntert worden sind, sie zu allgemeiner Durchführung zu bringen.

Es bleibt mir noch übrig, einige Worte zu sagen über die besonderen Aufgaben, die uns die Behandlung der hautkranken Kriegsteilnehmer stellt.

Es hat sich doch allmählich ein recht großer Gegensatz zwischen der Behandlung einer Hautkrankheit bei einem Zivilisten und der bei einem Soldaten herausgebildet. Arbeiter sind jetzt gesucht, für den Arbeiter bildet also die Krankheit eine unangenehme Unterbrechung seines guten Verdienstes. Dem Soldaten hingegen ist jetzt zumeist eine solche Unterbrechung seiner Dienstzeit nicht ganz unangenehm und ist er erst einmal im Lazarett gelandet, so befindet er sich etwa in der Lage eines Wanderers, der im Gewittersturm ein Obdach gefunden hat und nun vor der Frage steht, seinen Weg bei Weiterdauer des Unwetters fortzusetzen. Es muß derjenige, der auf den Gedanken kommt, seinen Lazarettaufenthalt zu verlängern, nicht geradezu ein Drückeberger sein. Es gehört zum Wesen des Spitalaufenthaltes, obwohl er auf manche ungeordnete Natur oft eine sehr wohltätige erzieherische Wirkung ausübt, daß er den Insassen schlapp und schlaff macht körperlich und moralisch.

Es ist an und für sich schon auffallend, wenn ein sonst gesunder und kräftiger Mensch wegen eines geringfügigen Leidens der unteren Extremitäten sich wochen- und monatelang im Bett halten läßt und tagtäglich mit sichtlicher Befriedigung den Arzt feststellen hört, daß die Sache immer noch nicht besser geworden ist. Bei diesen

Kranken brauchen wir gar nicht bange zu sein, daß wir etwas übersehen. Wenn wir mit den Fortschritten der Heilung zufrieden sind, und die Entlassung droht, wird uns das Geringfügigste gemeldet: „Herr Doktor, da ist etwas Frisches, hier ist es auch noch nicht gut."

Nun können wir aber gerade bei der Heilung von Hautkrankheiten die Mitwirkung des Kranken nicht entbehren. Er muß die ihm benannten Schädlichkeiten, z. B. gewisse Bewegungen und Hantierungen, Schwitzen usw. vermeiden und mit gutem Willen, mit Aufmerksamkeit gewisse Vorschriften, die seine Heilung fördern, ausführen. Will nun jemand seinen Spitalaufenthalt verlängern, so braucht er in dem allen etwa das Gegenteil zu tun, um uns die größten Schwierigkeiten zu bereiten. Nur bei den eigentlichen Drückebergern geschieht dies in vollbewußter Absicht. Und es ist erst jüngst in einem Erlaß des stellver, Generalkommandos darauf aufmerksam gemacht worden, welche Mittel angewendet werden, um derartige willkommene Hauterscheinungen zu erzeugen und den Arzt zu täuschen, der sich alle Mühe gibt, dieselben zu heilen. Auch v. Crippa (Arch. f. D. u. S. Bd. CXXIII Heft 2) hat darauf hingewiesen, wie alle möglichen reizenden Mittel, besonders auch Extrakte von Pflanzen, z. B. der Christrosen, dazu benützt werden, und wie auch abschließende Verbände unter Umständen nichts nützen, weil der Schlaumeier mit langen Stäbchen und Strohhalmen sich zu helfen weiß.

Immerhin ist eine solche Durchtriebenheit doch nicht so weitverbreitet, daß sie große Zahlen machen könnte. Viel schlimmer ist es für uns, daß es gar nicht so fein ausgedachter Mittel bedarf, um die Heilung einer Hautkrankheit zu verzögern, die auf die kleinsten Reize förmlich erpicht und stets nur zu bereit ist, aus ihnen neue Kraft zu schöpfen. Der Nachweis, daß in dieser Weise entgegengearbeitet wird, ist nicht zu führen. Ein Mann mit einem Ekzema intertrigo oder einer Pustulose der Axilla braucht sich nur für kurze Zeit in Schweiß zu versetzen, um zur gewünschten Zeit wieder eine Verschlimmerung zu erzeugen. Bei einer Pustulose behaarter Gegenden braucht er nur unmerklich zu reiben, um neue Pusteln hervorzuzaubern.

Mit militärischer Strenge ist nur da etwas zu machen, wo wirklich ein Beweis geliefert werden kann. Wir müssen uns in der Hauptsache darauf beschränken, den Leuten den Aufenthalt im Lazarett nicht allzu angenehm zu gestalten, mit Ausgeherlaubnis und Urlaub vorsichtig sein und im übrigen die Leute etwas moralisch anpacken. Das ist aber keine ganz leichte Aufgabe.

Dazu kommt noch, daß uns jetzt infolge der erweiterten Dienstpflicht viele Soldaten mit chronischen Hautkrankheiten, Tuberkulosen, Akne, Ekzemen, Psoriasis usw. zur Heilung zugeführt werden, durch die sich der Träger im Zivilleben kaum mehr hat stören lassen, die aber unter dem Einfluß der militärischen Kleidung und des Dienstes rasch eine Verschlimmerung bekommen. Bei ihnen besteht meist keine Möglichkeit, sie in absehbarer Zeit zu heilen. Werden sie notdürftig ausgebessert entlassen, dann beginnt bald der alte Tanz von neuem. Hier sollte man sich schon bei der Aushebung die Frage vorlegen, ob es nicht besser wäre, sie im Arbeits- oder Zivildienst zu verwenden, statt sie die größte Zeit ihrer Militärzugehörigkeit im Lazarett auf Staatskosten zu verpflegen. Wir Spitalärzte können diese Kranken, wenn sie uns von den Truppenärzten überwiesen werden, nur behandeln. Meist kommen sie einige Zeit nach der Entlassung wieder zu uns oder in ein anderes Lazarett. Man hat mir zwar auf eine Anregung, die ich nach dieser Richtung hin gegeben habe, bedeutet, ich solle mich in jedem einzelnen Falle mit dem Truppenarzt in Verbindung setzen. Wir tun dies auch in der Form, daß wir zum Abschluß des Krankenblattes eine entsprechende Weisung für die Weiterbehandlung des Falles hinausgeben. Wir haben aber noch selten eine solche Weisung von anderer Seite auf einem Krankenblatt gelesen. Auch wird dadurch die anfängliche grundsätzliche Entscheidung über solche Fälle nicht ersetzt.

Schwierigkeiten sind uns auch aus der gegenwärtigen Medikamenten-, besonders der Fettknappheit, entstanden. Ist doch schon darauf hingewiesen worden, daß das Kriegsvaseline oft geradezu schlimme entzündliche Hautausschläge hervorruft. Salben sind wegen der vom Apotheker für Glyzerin, Fette usw. verwendeten Ersatzmittel ganz unsicher geworden. Es sind deshalb bei uns die physikalischen Hilfsmittel, strahlende Wärme, Wasserbehandlung, Massage, künstliche Höhensonne, Röntgenbehandlung, Dampfbäder, Diathermie, Turnübungen, im Sommer Sonnenbäder, sehr in den Vordergrund getreten.



Aus der Abteilung für Geschlechtskrankheiten des akadem. Krankenhauses der Universität Lund (Schweden).

Über Quecksilberbehandlung bei Syphilis als Ursache von Albuminurie.

Von Professor **J. Forssman**.

Fast ebenso lange, als man Quecksilber bei Syphilis anwendet — mit anderen Worten seit dem ersten epidemischen Auftreten der Syphilis in Europa zu Ende des 15. Jahrhunderts — hat man auch Kenntnis davon, daß eine Hg-Behandlung bei Syphilis eine Schädigung der Nieren nach sich ziehen kann.

Wie die Auffassung betreffs dieser schädigenden Einwirkung des Hg auf die Nieren im Laufe der Zeiten sich entwickelt und wie sie gewechselt hat, darauf will ich hier nicht eingehen, um so mehr als eine geschichtliche Darstellung dieses Punktes bereits vorliegt [s. Karvonen (1)], vielmehr will ich sogleich dazu übergehen, in aller Kürze unsere gegenwärtige Auffassung in dieser Frage zu präzisieren.

Dieser gemäß ist Hg in therapeutischer Dosis — und um etwas anderes handelt es sich hier nicht — ein Diuretikum und Antisyphilitikum, das indessen in einer großen Anzahl von Fällen außerdem eine mehr oder minder intensive Reizung der Nieren bewirkt, welche sich teils in Zylindrurie, teils auch in einer in der Regel leichten und nach Ende der Behandlung bald vorübergehenden Albuminurie äußert. Wird, nachdem eine solche leichte Albuminurie entstanden, fortgesetzt Hg dem Körper zugeführt, so können sich schwere Nephritiden mit großen Mengen Eiweiß entwickeln.

Diese Auffassung gründet sich, was die Reizungserscheinungen betrifft -- und sie sind es ja eben, die uns



hier interessieren — der Hauptsache nach auf Fürbringers und vielleicht am allermeisten auf Welanders Untersuchungen auf dem Gebiet.

Nach Fürbringers (2) Erfahrung sollen ungefähr 8 % aller einen Monat lang oder länger merkuriell antiluetisch Behandelten eine leichte Albuminurie bekommen, gleichgiltig wie das Hg administriert würde, und Welander (3 und 4) hat gefunden, daß von während längerer Zeit in seinem Krankenhaus mit Hg behandelten Luetikern 12·5 % Albuminurie und 57·5 % mehr oder minder bedeutende Zylindrurie bekamen und daß demnach nur 30 % ohne jedes Anzeichen einer Nierenreizung während der Hg-Behandlung blieben.

Es darf hierbei indessen nicht verschwiegen werden, daß entgegengesetzte Behauptungen — also eine Bestreitung des Vermögens des Hg, in *therapeutischer* Dosis Nierenreizung hervorzurufen — von völlig zuverlässiger Seite her geäußert worden sind, obwohl sie nunmehr im allgemeinen unbeachtet gelassen werden. So betonte z. B. v. Ziemssen bei der Diskussion, die auf Fürbringers obenerwähnte Mitteilung folgte, daß er niemals Albuminurie als Folge einer Hg-Behandlung beobachtet habe.

Es ist schwer zu verstehen, wie es zu Divergenzen gleich den hier angeführten in einer Frage wie der vorliegenden kommen kann.

Die Gegenwart bzw. Abwesenheit von Eiweiß im Harn mittelst unserer einfachen, allgemein gebräuchlichen klinischen Methoden nachzuweisen, ist ja eine so einfache Sache, daß die Meinungsverschiedenheit hier nicht, wie es oft sonst der Fall ist, auf den angewandten Methoden beruhen kann. Die Ursache dafür, daß so verschiedene Resultate erhalten worden sind, muß daher, scheint es mir, darin liegen, daß es der einen Partei bei ihren Hg-Behandlungen wirklich gelungen ist, die Nierenreizung zu vermeiden, die die andere Partei bei ihrer Behandlung so oft sieht. v. Ziemssen deutet auch in seinem Diskussionbeitrage diese Möglichkeit an, dabei betonend, daß er bei seinen Patienten „auch äußerst selten Stomatitis und

Dysenterie antrifft, die oft an anderen Orten beobachtet werden“.

Im Zusammenhang mit Versuchen mit Kolossaldosierung von Hg bei Luetikern habe ich besonders während der letzten 4 Jahre meine Aufmerksamkeit dieser Seite der Hg-Behandlung zugewandt und meine Erfahrungen veranlassen mich, der v. Ziemssenschen Auffassung beizutreten. Im nachstehenden will ich nun über die Beobachtungen berichten, die hierbei für mich bestimmend gewesen sind.

Das Patientenmaterial, das ich gehabt habe, besteht hauptsächlich aus jungen und, abgesehen von der Syphilis, wegen deren sie aufgenommen worden, gesunden Leuten zwischen 16 und 50 Jahren. Nur in geringem Umfange kommen Personen im Alter von 50 Jahren oder darüber zur Aufnahme; diese haben sich zwar bezüglich der Toleranz der Nieren für die Hg-Behandlung wie die jüngeren verhalten, in Anbetracht der geringen Anzahl aber wage ich keine bestimmte Ansicht darüber auszusprechen, ob die Nieren bei den höheren Altersklassen Hg ebenso gut oder schlechter als die jüngeren vertragen. Meine Resultate gelten demnach, streng angenommen, nur für Personen zwischen 16 und 50 Jahren.

Proben auf Eiweiß im Harn sind 1 mal wöchentlich ausgeführt worden, wo nicht besondere Umstände eine häufigere Prüfung veranlaßt haben. Sämtliche Eiweißproben sind nach Heller ausgeführt worden. Patienten mit Urethritis, bei denen bereits infolge davon der Harn Eiweißreaktion gibt, sind hier nicht berücksichtigt.

Von den hier gepflegten Patienten befinden sich die meisten in frühem Sekundärstadium (mit Sklerose, Adenitis, positiver W.-R. und bereits hervorgekommener oder sogleich hervorkommender Roseola) oder sind Sekundärfälle mit Rezidivexanthem und Rezidivpapeln.

Unter der ersten Gruppe ist ein schwacher Albumingehalt, bis zum Höchstbetrage von $^1/_4$ ‰, keineswegs ungewöhnlich; er schwindet jedoch in der Regel vollständig bereits innerhalb der ersten Wochen der Behandlung und wird allgemein als eine Folge der Infektion aufgefaßt.

Was die Behandlung betrifft, so besteht die hier gebräuchliche sog. Normalbehandlung für Erwachsene in 40 Einreibungen mit Ungt. Hydrarg. fort. (50 % Hg) mit einer Einreibungszeit von 20 Minuten (in den frühesten Fällen außerdem Neosalvarsan). Es versteht sich von selbst,

daß viele die Behandlung früher abbrechen, ebenso daß dieselbe oft auf 50—60—70 derartige Einreibungen ausgedehnt wird.

Wie haben nun die Nieren diese Behandlung ertragen? *Von 100 Patienten, die während 1916 und Januar 1917 Einreibungen erhalten haben, keiner weniger als 30, mehrere aber 50—60 und einer 68, haben nur zwei Eiweiß im Harn während der Behandlung gezeigt.*

Von diesen zwei Fällen wies die eine Patientin nach 14 Einreibungen eine geringe Albuminurie auf (weniger als $^1/_4{}^0/_{00}$); bei Untersuchung zeigte es sich, daß sie eine mäßige Stomatitis hatte; die Schmierkur wurde demungeachtet fortgesetzt, die Stomatitis durch Behandlung in drei Tagen zum Verschwinden gebracht, und damit verschwand auch die Albuminurie, wonach die Patientin insgesamt 33 Einreibungen erhielt, ohne daß eine Spur von Eiweiß sich später zeigte.

Die andere Patientin war während 1915 hier zweimal gepflegt worden und hatte da das eine Mal 33 und das andere Mal 54 Einreibungen erhalten, ohne daß Eiweiß im Harn zu sehen war. Sie wurde am 17./VII. 1916 zu erneuter Behandlung aufgenommen; ihr Harn war eiweißfrei, aber bereits nach fünf Einreibungen zeigten sich Spuren von Eiweiß im Harn, worauf mein Vikar mit den Einreibungen aufhörte und Diät verordnete. Das Eiweiß verschwand jedoch nicht ganz, und sie wurde am 30./VIII. entlassen, andauernd mit etwas Eiweiß im Harn und ohne eine weitere Hg-Behandlung außer den anfangs verabfolgten 5 Einreibungen erhalten zu haben. Am 21./IX. wurde sie indessen wiederum aufgenommen, war symptomenfrei in bezug auf Syphilis, hatte aber Spuren von Eiweiß im Harn; sie erhielt Schmierkur, während welcher der Eiweißgehalt nicht zunahm; er hielt sich im Gegenteil unverändert bis zum 14./X., wo er verschwand, um dann nicht mehr wiederzukehren; Pat. erhielt ingesamt 30 Einreibungen, und als ich sie zuletzt sah (am 15./I. 1917), war sie eiweißfrei.

Von diesen beiden Fällen ist ja der erste unzweifel-



haft eine Albuminurie, verursacht durch die Hg-Behandlung (gleichzeitige Stomatitis), während in dem anderen Falle die Albuminurie nicht gut auf das Konto des Hg geschrieben werden kann, sondern auf einem anderen Umstande beruht haben muß (die Patientin hatte ja vorher wiederholte Hg-Behandlungen gut vertragen und außerdem verschwand die Albuminurie im Laufe der Hg-Behandlung).

Es zeigt sich demnach, daß im Zusammenhang mit Schmierkur 1 Fall von Albuminurie auf 100 aufgetreten ist, und, möchte ich hinzufügen, bei etwas größerer Achtsamkeit meinerseits bezüglich der Stomatitis hätte unzweifelhaft auch dieser Fall vermieden werden können.

Was den Zylindergehalt im Harn anbelangt, so wurden dann und wann diesbezügliche Untersuchungen angestellt, wobei es sich herausstellte, daß bei ungefähr 33 % der Patientin in den meisten Fällen vereinzelte hyaline und körnige Zylinder, in einigen Fällen Zylinder in reichlicher Menge vorkamen.

Wie verhalten sich nun die Nieren bei einer Steigerung der Hg-Dosierung? Daß sie bei toxischen Dosen je nach der Dosisgröße mehr oder weniger stark affiziert werden, ist ja eine sowohl aus der menschlichen als der experimentellen Pathologie wohlbekannte Tatsache; zwischen der Hg-Menge der Schmierkur und der toxischen Dosis liegt aber ein großes Gebiet, das der Hauptsache nach für die Therapie auszunützen sein dürfte. Welchen Einfluß üben nun derartige, noch nicht toxische Dosen auf die Nieren aus?

Die Versuche, auf die ich hierbei verweisen kann, wurden vorgenommen, um zu untersuchen, ob man nicht dadurch, daß man in beträchtlichem Grade die Hg-Dosierung bei Syphilis steigerte, ohne Gefahr dieselben Resultate wie mit Salvarsan und Neosalvarsan erreichen könnte. Eine nähere Prüfung dieser Frage schien mir nämlich wichtig, teils in Anbetracht des hohen Preises der genannten Arsenikpräparate, teils auch deshalb, weil diese Präparate zeit-



weise während des Krieges hier im Lande nicht erhältlich gewesen sind und vielleicht plötzlich uns ganz entzogen werden könnten.

Versuche in ähnlicher Absicht sind bereits früher von Ehlers (5) angestellt worden. Er gab eine große Dosis — bis hinauf zu 28 *cg* Benzoas Hydrargyricus — zu Anfang der Behandlung als einen „ictus therapeuticus", um danach die Behandlung in der üblichen Weise entweder mit Schmierkur oder mit Injektionen von z. B. 10 *cg* Benz. Hg. wöchentlich, 4 (bis 6) Wochen hindurch fortzusetzen. Ernste Folgen von diesen Injektionen für die Nieren erwähnt er nicht bei seinen Fällen, abgesehen von einem, der an Hg-Vergiftung starb, jedoch erst fast 2 Monate nach der großen Hg-Injektion (25 *cg* Benz. Hg.), und nachdem er 34 Einreibungen, in der letzten Zeit unter Vernachlässigung der persönlichen Hygiene, genommen hatte.

Meine Versuche wurden gleich denen Ehlers' mit Benz. Hydrargyricus[1]) in 2%iger Lösung, welches Mittel intraglutaeal injiziert wird, ausgeführt. Im Anschluß an Ehlers' Versuche machte ich einige große Injektionen von 13 *cg* Benz. Hg. (entsprechend 56·55 *mg* Hg) alle zwei Tage, mußte aber davon abgehen, da die Schmerzen nach den Injektionen ziemlich beträchtlich waren und bedeutende Infiltrationen an den Injektionsstellen entstanden. Ich ging dann dazu über, 6 *cg* Benz. Hydrarg. (entsprechend 26·10 *mg* Hg) täglich zu injizieren. Dies wurde im allgemeinen gut vertragen. Schmerzen traten bei der großen Mehrzahl der Fälle nicht auf, bei dem einen und anderen Patienten waren sie jedoch so bedeutend, daß er die Behandlung nicht weiter fortzusetzen wünschte; das Gleiche war mit den Infiltraten der Fall, die nur ausnahmsweise beschwerlich, in der Regel unbedeutend waren oder ganz fehlten. Bei denjenigen Patienten, die beträchtliche örtliche Beschwerden von den Injektionen her hatten, hörte ich mit diesen auf und ging zu einer anderen Behandlung über; im allgemeinen aber baten die Patienten selbst,

[1]) Benz. Hydrargyricus enthält ungefähr 43·5 % Hg.

diese Injektionsbehandlung zu bekommen, vermutlich weil sie von denen, die sie durchgemacht hatten, von sehr schnellem Rückgang der syphilitischen Symptome während der Behandlung hörten.

Außer dieser örtlichen Beschwerden traten auch bisweilen andere Beschwerden allgemeinerer Natur bei den Injektionspatienten auf. So klagten einige über Druck in der Magengrube mit Appetitlosigkeit, und ein Patient bekam Diarrhöe, die jedoch binnen 3 Tagen verschwand; sonst keine Störungen vom Verdauungskanal her. In einem Fall bekamen die Patienten Schmerzen in den Zähnen, ohne daß Stomatitis oder etwas anderes Objektives nachgewiesen werden konnte. Sobald einige von diesen Beschwerden sich zeigten, wurde die Behandlung unterbrochen, um, wenn sie aufgehört hatten, fortgesetzt zu werden. Die Unterbrechungen dauerten selten mehr als 1 Tag. Der Harn wurde täglich untersucht, und ferner wurde dafür gesorgt, daß es zu keiner Stomatitis kam.

Insgesamt wurden auf diese Weise 35 Patienten behandelt. Die Behandlung hatte verschiedene Dauer und wurde der Regel nach fortgesetzt, bis Wassermann negativ geworden war. Die niedrigste Anzahl Injektionen, die dabei einem Patienten verabreicht wurde, war 18 in ebensoviel Tagen, die größte 49 in 49 Tagen; und dazwischen liegen die übrigen.

Bei einem einzigen dieser Patienten entstand eine Albuminurie, unter $^1/_4$ ‰; sie trat am 30. Krankheitstage auf, nachdem der Patient 27 Injektionen erhalten hatte. Wassermann war nun negativ, und der Patient wurde entlassen, weshalb ich betreffs des weiteren Verhaltens der Albuminurie nichts weiß. Bei den übrigen hielt sich der Harn trotz dieser sehr kräftigen Behandlung die ganze Zeit über eiweißfrei.

Was das Resultat dieser Behandlung im übrigen betrifft, so war es auffallend, wie rasch die syphilitischen Produkte verschwanden; besonders bemerkenswert war dabei das rasche Verschwinden von Sklerosen, die ja



gegen jede andere Behandlung sehr resistent sind; dies wird auch von Ehlers als Folge seiner großen einmaligen Injektionen von Benz. Hg. hervorgehoben.

Bezüglich des Dauerresultats dieser Behandlung will ich nur erwähnen, daß 13 von diesen 35 Patienten, davon mehrere zu wiederholten Malen, zur Behandlung oder zur Vornahme der Wassermannschen Probe hierhergekommen sind. Keiner von ihnen hatte es für nötig erachtet oder hatte Gelegenheit gehabt, sich nach der Entlassung einer weiteren Behandlung zu unterziehen, ungeachtet alle außer einem, mit Sklerose, Spirochäten, aber neg. W.-R., die Weisung erhalten hatten, binnen 2 Monaten nach der Entlassung eine neue Kur durchzumachen. Der letztgenannte Patient erhielt 20 Injektionen während seines Krankenhausaufenthalts hier, und im Hinblick auf Ehlers' günstige Resultate bei Behandlung von Patienten in ähnlich frühem Syphilisstadium mit großen Dosen Benz. Hg. meinte ich, daß er durch die erhaltenen Injektionen als von seiner Syphilis geheilt angesehen werden könne. Er hat auch nach der Entlassung, die vor nun zwei Jahren stattfand, keine Symptome gezeigt, und W.-R., die jedes halbe Jahr geprüft worden, ist stets negativ gewesen.

Von den übrigen 12 Patienten, die ich wiedergesehen, waren 5 hier wegen frischer sekundärer Syphilis gepflegt worden. Einer von diesen 5 war von einer Frau reinfiziert worden (Sklerose, Spirochäten, neg. W.-R.), die hier wegen Syphilis behandelt worden war und gleichzeitig mit dem von ihr infizierten Mann mit Papeln an den Genitalien ins Krankenhaus wieder kam; drei weitere von den fünf waren symptomfrei und mit neg. W.-R. bzw. 2, 6 Monate und $2^1/_2$ Jahre nach der Entlassung, während der fünfte pos. W.-R. aufwies, im übrigen aber keine Symptome darbot. Keiner von diesen 13 hatte bei der Rückkehr Eiweiß im Harn.

Da diese Injektionsbehandlung demnach ohne nennenswerte Beschwerden vertragen wurde, erachtete ich mich, in der Hoffnung, noch kräftiger auf die Krankheit einwirken zu können, für berechtigt, die Hg-Dosis noch



weiter zu steigern. Dies war durch eine einfache Vergrößerung des Quantums der Injektionen nicht angängig, da hierbei die örtlichen Beschwerden, wie oben erwähnt, lästig wurden, sondern ich gab statt dessen dieselben Injektionen, wie sie eben beschrieben worden, außerdem aber und gleichzeitig Schmierkur nach der hier gebräuchlichen Methode.

Auf diese Weise, also mit täglichen Injektionen von 6 *cg* Benz. Hg. und Einreibungen von 5 *g* Ungt. Hydrarg. fort., wurden 41 Patienten behandelt.

Gleichwie bei der obenerwähnten Injektionsreihe mußten auch bei diesen Patienten aus denselben Gründen, die oben angeführt worden sind, die Injektionen dann und wann auf einen oder ein paar Tage ausgesetzt werden, während dagegen niemals eine Unterbrechung der Schmierkur geschah, diese vielmehr täglich fortgesetzt wurde, bis die Behandlung abgeschlossen war, was in der Regel gleichbedeutend mit negativem Ausfall der Wassermannschen Probe war. Die kürzeste Behandlung bestand in 6 Injektionen und 8 Einreibungen in 8 Tagen (wobei W.-R. von pos. zu neg. überging), die längste in 39 Injektionen und 55 Einreibungen in 55 Tagen. Die Beschwerden waren dieselben wie in der ersten Injektionsreihe, kaum größer.

Nicht ein einziger dieser 41 Patienten zeigte während der Behandlung Albumen im Harn. Dagegen stieg bei einem anderen, unter die 41 nicht eingerechneten Patienten, der bei der Aufnahme $^1/_4$‰ Eiweiß hatte, nach 4 Einreibungen und ebenso vielen Injektionen der Eiweißgehalt auf $^1/_2$‰; ich hörte da mit den Injektionen auf, fuhr aber mit den Einreibungen fort, wobei der Eiweißgehalt ganz verschwand. Dieser Patient erhielt insgesamt 54 Einreibungen und blieb, nachdem das Eiweiß einmal aus dem Harn verschwunden, eiweißfrei. Sicherlich ist unter solchen Umständen die Steigerung des Eiweißgehalts zu Beginn der Behandlung als eine Herx-



heimersche Reaktion aufzufassen, eine Erscheinung, die man nicht selten nach diesen Injektionen beobachtet.

Wie in der vorigen Serie verschwanden auch hier die Symptome rasch und vollständig. Ob sie bei der hier durchgeführten weiteren Steigerung der Hg-Dosis schneller verschwanden als nach den Injektionen allein, darüber glaube ich, in Anbetracht der Variationen der Krankheit bei verschiedenen Patienten und der unbedeutenden Anzahl der hier behandelten Fälle, kein Urteil abgeben zu können.

Von diesen 41 habe ich nur 6 wiedergesehen; diese kehrten hierher zurück, nachdem sie jegliche Behandlung nach der Entlassung völlig versäumt hatten. 5 von ihnen hatten hier wegen frischer sekundärer Syphilis gelegen; von ihnen waren 3 symptomenfrei, mit W.-R. negativ bzw. 6, 10 und 16 Monate nach der Entlassung, während 2 binnen 3 Monaten nach der Entlassung positive W.-R. aufwiesen. Der sechste, der wegen rezidivierender Syphilis mit Massen von Papeln gepflegt worden war und deshalb während des Krankenhausaufenthalts 23 Injektionen und 39 Einreibungen erhalten hatte, war symptomfrei mit negativer W.-R. nach $8\frac{1}{2}$ Monaten. — Keiner von diesen hatte bei der Rückkehr Albuminurie.

Auf Grund dessen, was ich bei diesen Serien gesehen und oben mitgeteilt habe, erachte ich mich für berechtigt zu sagen, daß Hg, in *therapeutischer* Dosis verabreicht, keinen oder jedenfalls einen so geringen Einfluß auf die Nieren ausübt, daß Albuminurie nur in seltenen Ausnahmsfällen entsteht, sowie daß die Hg-Dosen, die vertragen werden, weit größer sind, als wie man es bisher angenommen hat.

Man muß sich nun fragen, worauf diese Verschiedenheit der Resultate beruht, die sich bei den vorliegenden und den Untersuchungen mehrerer anderer Forscher ergeben haben.

Wie bereits einleitend gesagt worden, kann die Differenz nicht auf methodologischen Unterschieden beim Nachweis des Eiweißes beruhen, offenbar auch nicht darauf, daß

hier kleinere Hg-Dosen als anderwärts verwendet worden wären. Schon die von mir seit vielen Jahren angewandte und hier oben erwähnte Schmierkur ist stärker (mit höherer Hg-Dosis pro Einreibung) als die in den meisten Kliniken sonst angewandte; die Injektionskur, die ich mit täglichen Injektionen von 0·06 Benz. Hg (entsprechend 26·1 *mg* Hg) anwandte, ist ja unserer gegenwärtigen Auffassung gemäß unerhört intensiv und in Kombination mit Schmierkur stärker als irgendeine frühere Hg-Behandlung. Daß demungeachtet nicht Albuminurie außer in dem einen erwähnten Falle aufgetreten ist, zeigt, daß, wenn es bei der gewöhnlichen, relativ niedrigen Dosierung zu einer Albuminurie kommt, diese ihre Ursache nicht lediglich in der administrierten Hg-Dosis haben kann, sondern auch auf anderen Umständen beruhen muß. Und der Faktor, der hierbei die entscheidende Rolle spielt, ist meines Erachtens die Stomatitis. Ihr habe ich vorzubeugen vermocht, und daher ist auch die Albuminurie ausgeblieben.

Daß Stomatitis und Albuminurie bei einer Hg-Behandlung gleichzeitig auftreten, ist eine oft vorkommende Erscheinung. Die Frage nach ihrem Zusammenhang ist von Welander (3 und 4) erörtert worden. Er betont, daß die Ursache sowohl der Stomatitis als der Albuminurie nicht immer eine große resorbierte Hg-Menge ist, da bei großer resorbierter Hg-Menge sowohl die eine als die andere fehlen kann, sondern daß beide oft „nur auf einer individuellen Disposition" beruhen; und als Endresultat einer Untersuchungsserie betreffs ihres gegenseitigen Verhältnisses sagt er, daß „die Disposition für Stomatitis oft, aber nicht immer mit der Disposition für Albuminurie bzw. Zylindrurie zusammenfällt".

Was die Disposition für Stomatitis betrifft, so kann man mit aller Sicherheit diesen vagen Begriff durch kariöse Zähne, von den Zähnen abgelöstes Zahnfleisch und vernachlässigte Zahnpflege ersetzen. Wie die eingehenden und umfassenden Untersuchungen J. Almkvists (6) über die Stomatitis klar zeigen, ist ja die Stomatitis bei der Hg-Behandlung eine Folge der Ausfällung des im Blute zirku-



lierenden Hg durch H_2S, welch letzterer seinen Ursprung in im Munde vor sich gehenden Fäulnisprozessen hat. Und was die Disposition für Albuminurie anbelangt, so kann, wenn man einen Vorbehalt für gewisse, möglicherweise vorkommende, aber sicherlich sehr seltene Individuen mit für Hg abnorm empfindlichen Nieren und auch für Individuen mit bereits geschädigten Nieren[1]) macht, dieser Faktor beim Auftreten der Albuminurie, wie die obigen Untersuchungen zeigen, ganz gestrichen werden.

Mit dem gleichzeitigen Auftreten von Albuminurie und Stomatitis, das so oft beobachtet wird, verhält es sich meines Erachtens vielmehr so, daß die Albuminurie eine Folge der Stomatitis, der Infektion ist, die hierbei in der Mundhöhle geschieht. Beispiele, die diesen Zusammenhang zeigen, sind leicht anzuführen. Ich will nur einen unter vielen erwähnen. Es handelt sich um einen jungen Mann, der wegen einer frischen Syphilis (Sklerose — Adenitis — Roseola) zu mir kam und hierfür eine Schmierkur mit 5 *g* Ungt. Hg. fort. erhielt. Der Harn war eiweißfrei. Nach 9 Tagen kam er mit einer furchtbaren Stomatitis und $^1/_2$ ‰ Eiweiß im Harn zurück, worauf ich ihn ins Krankenhaus aufnahm. Unter geeigneter Behandlung (siehe unten) verschwand die Stomatitis fast vollständig in 4 Tagen und gleichzeitig die Albuminurie, wonach der Patient ohne irgendwelche Beschwerden, und ohne daß Eiweiß später auftrat, weitere 33 Einreibungen erhielt. Also: die Nieren vertrugen gut Hg, als keine Stomatitis vorhanden war, dagegen reagierten sie mit Albuminurie gegen die Stomatitis. Ich habe auch diesen Zusammenhang zwischen Stomatitis und Albuminurie bei solchen Gelegenheiten bemerkt, wo ich im Krankenhause der Zahnpflege nicht die Aufmerksamkeit gewidmet habe, wie ich in der Regel zu tun pflege, oder wenn eine auf diesem Gebiete ungeübte Krankenpflegerin

[1]) Bezüglich der letztgenannten Kategorie verfüge ich nicht über hinreichende Erfahrung; bei den wenigen Fällen von chronischer Nephritis aber, die ich zur Behandlung wegen Syphilis gehabt, und bei denen ich Hg angewandt habe, habe ich keine Verschlechterung im Zustand der Nieren beobachtet.

in die Abteilung eintritt. Dann ist die Stomatitis mit der Albuminurie in ihrem Gefolge aufgetreten, um unmittelbar zu verschwinden, sobald die Stomatitis Gegenstand einer kräftigen Behandlung wurde, und zwar stets, ohne daß die Hg-Behandlung ausgesetzt zu werden brauchte.

Wenn demnach Hg in therapeutischer Dosis, abgesehen möglicherweise von vereinzelten Ausnahmefällen, nicht Albuminurie hervorruft, sondern die bei Hg-Behandlung beobachtete Albuminurie eine Folge der Stomatitis ist, so folgt daraus keineswegs, daß jede Stomatitis Albuminurie in ihrem Gefolge haben muß. Wenn eine Stomatitis zur Entstehung einer Albuminurie Anlaß gibt, so kann der Zusammenhang zwischen diesen beiden Affektionen sich schwerlich anders denken lassen. als daß es die bei der Stomatitis vorkommende Infektion innerhalb der Mundhöhle ist, die die Albuminurie verursacht.

Aber diese Infektion ist eine Mischinfektion von Massen verschiedener Mikroorganismen. Diese wechseln von Fall zu Fall, was teils mit den Variationen der normalen Bakterienflora im Munde, teils mit dem verschiedenen Bakteriengehalt der eingeführten Speisen zusammenhängt. Das eine Mal dominiert die eine Mikroorganismengruppe, das andere Mal die andere, und da unter diesen Mikroorganismen sicherlich solche vorkommen, die durch ihre Sekretionsprodukte die Nieren reizen, so ist es leicht zu verstehen, daß bei einem Fall von Stomatitis Albuminurie entstehen kann — dann nämlich, wenn Bakterien der letztgenannten Art in hinreichender Menge vorhanden sind — während in anderen Fällen, wo diese Bakterien fehlen, keine Albuminurie auftritt.

Ich will zum Schluß nur einige Worte betreffs der Zahnpflege während einer Hg-Behandlung hinzufügen. Offenbar ist es vorteilhaft, bei Vorhandsein von kariösen Zähnen die Patienten zum Zahnarzt behufs Reinigung der Zähne und Zahnreparaturen zu schicken, notwendig ist es aber keineswegs. In der hiesigen Krankenhausabteilung für venerisch Kranke, wo die allermeisten zur Aufnahme gelangenden Patienten sehr schlechte Zähne, nicht selten

nur eine Reihe kariöser Zahnstümpfe haben, und wo ein gesundes, schönes Gebiß einen ziemlich ungewöhnlichen Fund darstellt, wird niemals Hg-Behandlung durch eine besondere zahnärztliche Behandlung eingeleitet. Die Patienten werden nur angehalten, während der Hg-Behandlung die Zähne nach jeder Mahlzeit zu bürsten, aber, da das Bürsten oft wenig gut ausgeführt wird, außerdem mit Watte auf einem Finger auf das Zahnfleisch in der Richtung gegen die Zähne sowohl auf der Außen- als Innenseite der Zähne zu pressen, wodurch zwischen Zähnen und Zahnfleisch angehäufte Speisereste hervorgepreßt und darauf weggewischt oder leicht weggespült werden können. Bei der mindesten Andeutung von Stomatitis Pinselung des affizierten Gebiets mit 10%igem $AgNO_3$ einmal täglich nach vorgängiger Reinigung. Offenbar können auch andere Antiseptika, z. B. Chromsäure und ähnliche, zur Pinselung angewandt werden, unter allen von mir geprüften, gegen Stomatitis vorgeschlagenen Mitteln hat mich aber das Silbernitrat in obengenannter Konzentration am meisten angesprochen (seine Eigenschaft, die Zähne bei Berührung zu schwärzen, ist von geringer Bedeutung, da die Schwarzfärbung in einer Sitzung vom Zahnarzt wegpoliert werden kann).

Unter Anwendung einer derartigen Zahnpflege habe ich in den 15 Jahren, während der ich die hiesige Abteilung für venerische Krankheiten geleitet habe, bei keinem einzigen Patienten eine Hg-Behandlung wegen Stomatitis abbrechen müssen, trotz des, wie oben gesagt, im großen und ganzen äußerst schlechten Zahnmaterials.

Die Schlußfolgerungen, zu denen ich auf Grund der oben mitgeteilten Untersuchungen und Beobachtungen gekommen bin, sind folgende:

1. Hg in *therapeutischer* Dosis ruft, sofern Stomatitis vermieden wird, nicht oder wenigstens nur in seltenen Ausnahmefällen Albuminurie hervor; die Hg-Dosis kann dabei beträchtlich über die gebräuchliche hinaus gesteigert werden.[1])

[1]) Dies jedoch nur in dem Falle, daß man lösliche, leicht und regelmäßig resorbierbare Hg-Verbindungen anwendet; bei den unlöslichen

2. In den Fällen, wo Albuminurie im Anschluß an eine Hg-Behandlung entsteht, ist sie, von seltenen Ausnahmefällen abgesehen, durch eine vorhandene Stomatitis verursacht, die deshalb keineswegs von schwerer Beschaffenheit zu sein braucht; nach der Beseitigung der Stomatitis verschwindet auch die Albuminurie.

3. Ob eine Stomatitis Albuminurie zur Folge hat oder nicht, hängt aller Wahrscheinlichkeit nach völlig von der Bakterienflora der Mundaffektion ab.

4. Bei sorgfältiger Mundhygiene während einer Hg-Behandlung entgeht man der Stomatitis und, von seltenen Ausnahmefällen abgesehen, mit ihr auch der Albuminurie.

Literatur.

1. Karvonen. Über den Einfluß des Quecksilbers auf die Nieren. Dissert. Helsingfors 1898. Berlin 1898. — 2. Fürbringer. Über Albuminurie durch Quecksilber und Syphilis in Verhandl. des IV. Kongresses f. innere Medizin. Wiesbaden 1885. p. 298. — 3. Welander. Über Albuminurie und Zylindrurie durch Syphilis und Quecksilber. Nord. Med. Arch. Bd. XXIII. Nr. 29. — 4. Welander. Kan Qvicksilverbehandling framkalla cylindruri och albuminuri? Hygiæa. Bd. LVI., p. 105. — 5. Ehlers. E. Supermaximale Kvægsölv. Indspröjtninger till indledning ar Syphilisbehandling. Bibliothek for Læger. 1913. p. 83. — 6. Almquist. Nord. Med. Arch. 1903. Derm. Zeitschr. 1906, 1912 und 1916.

Hg-Verbindungen muß man mit Rücksicht auf die von verschiedenen Seiten beobachteten Hg-Vergiftungen nach gewöhnlichen Injektionsdosen noch immer vorsichtig sein und jedenfalls nicht die geläufige Dosierung überschreiten.

K. k. Univers.-Klinik für Dermatologie und Syphilis in Wien.

Zur Frage der Spezifität der Wassermann-Reaktion, insbesonders über den Ausfall bei Tuberkulose und Tuberkuliden.

Von Privatdozent Dr. **Wilhelm Kerl,**
I. Assistent der Klinik.

(Hiezu Taf. LIV.)

Jadassohn hat am XI. Kongreß der deutschen dermatologischen Gesellschaft im Jahre 1913 in seinem umfassenden Referat über Hauttuberkulose unter anderem auch darauf hingewiesen, daß der Ausfall der Seroreaktion bei Tuberkuliden bisweilen positiv erscheine und konnte die bereits vorliegenden Beobachtungen Töreks, die sich auf drei Fälle erstrecken, sowie anderer Autoren durch eigene vermehren. Die Fälle Ravants unterzog Jadassohn einer kritischen Sichtung und es konnten dieser nur drei Fälle standhalten, während er bei den übrigen sieben Fällen des französischen Autors den Verdacht auf Lues nicht auszuschließen vermochte. Bei dem Bericht über die selbst beobachteten Fälle von Tuberkuliden mit positiver Seroreaktion nimmt Jadassohn an, daß in einem Fall, der klinisch das Bild eines Tuberkulides Aknitis und Folliklis mit Schwellung der Halslymphdrüsen bot, ein Irrtum der Diagnose unterlief, da der Fall später ein deutliches syphilitisches Leukoderma zeigte. Jadassohn unterläßt es, trotz der eigenen Beobachtungen, aus dem kleinen einschlägigen Material Schlüsse zu ziehen und erklärt die Frage des Zusammenhangs von positiver Seroreaktion mit den klinischen Erscheinungen des Tuberkulides als keineswegs abgeschlossen.



In letzter Zeit hat nun Klausner in der dermatologischen Wochenschrift über eine größere Reihe von Tuberkuliden mit positivem Ausfall der Wassermannschen Reaktion berichtet. Das klinische Bild, das die Fälle boten, war einerseits das von typischen papulo-nekrotischen Tuberkuliden und Lichen scrophulosorum, anderseits entstammten sie Krankheitsgruppen, die in mehr minder engeren Zusammenhang mit der Tuberkulose gebracht werden. (Lupus erythematosus, Erythema induratum Bazin, Boecksches Sarkoid .)Bei zwei Fällen von papulo-nekrotischem Tuberkulid erhob auch Sachs einen positiven Serobefund. Bezüglich des Ausfalls der Wassermann-Reaktion beim Boeckschen Sarkoid liegen insbesonders von französischen Autoren Befunde in positivem Sinne vor (Ravant). Auch Tzank und Pelbois veröffentlichen bei Fällen von Sarkoiden und subkutanem Sarkoid, ebenso wie bei Tuberkuliden die bisweilen erhobene Tatsache einer positiven Seroreaktion.

Durch diese in jüngster Zeit häufige Beobachtung einer positiven Seroreaktion bei Tuberkuliden und der Tuberkulose nahe stehenden Prozessen scheinen die Einwände, die gegen die Spezifität der Wassermann-Reaktion erhoben wurden, noch mehr gekräftigt. Die Zahl der Erkrankungen, bei den die Wassermannsche Reaktion als nicht spezifisch aufzufassen ist, scheint neuerdings dadurch vergrößert. Bis nun wurde bei den verschiedensten, ihrer Natur nach sehr differenten Krankheitsprozessen ein positiver Ausschlag beschrieben. Wir finden, abgesehen von den durch Protozoen hervorgerufenen Affektionen und der Lepra, einen positiven Ausfall unter anderen auch bei Scharlach, Bubonen, Gonorrhoe, malignen Neoplasmen, bei Pemphigus, Psoriasis, Alopecia areata, Thrombosen, Gehirnverletzungen, und in jüngster Zeit auch beim Flecktyphus. Bei manchen dieser Erkrankungen soll die Reaktion allerdings nur vorübergehend positiv ausfallen, wie bei Bubonen und Flecktyphus. Die verschiedenen Beobachter ziehen aus ihren Befunden auch stets Schlüsse auf den Wert der

Seroreaktion. Im allgemeinen lassen die Schlußfolgerungen drei Richtungen erkennen. Die eine Gruppe sieht in dem positiven Ausfall der Seroreaktion bei Leiden, die der Lues fernstehen und welche Patienten betreffen, die weder klinisch noch anamnestisch Zeichen einer bestehenden oder überstandenen Lues aufweisen, ein Moment, das den Wert der Seroreaktion in Frage zu stellen geeignet ist. Die wiederholt beobachtete Differenz des Ausfalles der Reaktion an verschiedenen Untersuchungsstellen, denen in Bezug auf wissenschaftliche und technische Ausführung das vollste Vertrauen entgegengebracht werden muß, sowie die Schwankungen im Ausfall bei ein und demselben Patienten, bestärken die Annahme, daß die Seroreaktion für Lues nicht charakteristisch sei. Um aus der großen Zahl der einschlägigen Arbeiten nur eine herauszugreifen, verweise ich auf die in jüngster Zeit erschienene Publikation Rosenthals. Bei einer Reihe von Erkrankungen, wie Ulcus cruris, Geschwürsbildung nach Schußverletzung, Acne necrotica, Herzaffektion, endlich Epilepsie, Erkrankungen, also die ganz verschiedene Spezialgebiete der Medizin betreffen, wurde eine positive Seroreaktion erhoben. Diese wurde von der ersten Behandlungsstelle so hoch gewertet, daß hiedurch die Diagnose, obwohl klinisch und anamnestisch keine Angaben für eine bestehende oder überstandene Syphilis zu erheben waren, im Sinne einer Lues gestellt wurde.

Durch die allzu hohe Bedeutung, die der positiven Seroreaktion zugemessen wurde, sei die Diagnose auf eine falsche Bahn gelenkt worden. Die genaue klinische Untersuchung sowie der spätere Heilverlauf habe erst die Haltlosigkeit der Annahme einer bestehenden Lues ergeben.

Insbesonders der Vorschlag, bei allen Soldaten gelegentlich der Abrüstung eine Wassermann-Reaktion vorzunehmen, hat von manchen Seiten (Bendig) Widerspruch gefunden. Es wurde der Einwand erhoben, daß die Wassermann-Reaktion nicht spezifisch sei, vielleicht



durch die Kriegsstrapazen gleichfalls ausgelöst werden könne und demzufolge mancher als Luetiker erklärt würde, ohne es zu sein.

Die zweite Gruppe zieht aus dem wiederholt positiven Ausfall der Seroreaktion bei demselben Krankheitsbild den Schluß, daß die positive Wassermann-Reaktion für die Erkrankung selbst spezifisch sei. So wurde von Hesse auf Grund der erhobenen 9 positiven Seroreaktionen bei 11 Fällen von Pemphigus die Behauptung aufgestellt, daß der positive Ausfall für Pemphigus charakteristisch sei.

Diese Annahme wurde alsbald widerlegt und Nathan konnte u. a. den 9 positiven Seroreaktionen 12 negative, die gleichfalls bei Pemphigus erhoben wurden, entgegenstellen.

Ähnliche Resultate ergaben auch die Blutuntersuchungen, die bei Pemphigus an unserer Klinik angestellt wurden. In 13 untersuchten Fällen hatten wir dreimal einen positiven Ausschlag.

Eine dritte Gruppe von Autoren sieht sich durch den gehäuften positiven Ausschlag bei Erkrankungen, die in ihrer Ursache ungeklärt sind, veranlaßt, einen ätiologischen Zusammenhang des Krankheitsbildes mit der Lues anzunehmen. So wurde von französischen Autoren insbesonders bei Alopecia areata in einer großen Perzentzahl eine positive Seroreaktion gefunden. Während du Boas, der unter 14 Fällen elfmal einen positiven Ausschlag verzeichnet, noch keine weiteren Schlußfolgerungen aus den erhobenen Befunden zieht, weist Sabouraud auf Grund gleicher Beobachtungen der Lues als ätiologisches Moment der Alopecia areata besondere Bedeutung bei.

Dieser Annahme trat Nobl bereits 1911 entgegen und betonte unter Zugrundelegung der Untersuchungsergebnisse bei 31 Patienten das Fehlen jeglicher Anhaltspunkte für den luetischen Ursprung der Alopecia areata.



Über den Ausfall der Seroreaktion bei Alopecia areata verfügen wir über ein Material, das in Jahren gesammelt, 94 Fälle umfaßt. Von allen untersuchten Sera reagierten nur 8 positiv. Bei drei zeigte sich eine leichte Hemmung der Hämolyse. Perzentuell berechnet war in 8·3% der Fälle die Reaktion stark positiv, in 3·2% schwach positiv, in 88·3% war der Ausfall negativ. Wir müssen daher mit Rücksicht auf unsere Befunde gleichfalls einen ursächlichen Zusammenhang der Alopecia areata mit Lues ablehnen, um so mehr als wir in einigen Fällen die positiv reagierten, sichere anamnestische Angaben über vorausgegangene luetische Infektion erheben konnten. Wir möchten selbst bei geringer Zahl der positiven Befunde, ohne auf die spezielle Ursache näher eingehen zu wollen, nur darauf hinweisen, daß die Perzentzahlen, die wir berechnen, mit der im allgemeinen angenommenen Verbreitung der Lues ganz gut übereinstimmen.

Wenn man die Angaben, die von den statistischen Ämtern deutscher Großstädte im Verein mit der deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten erhoben wurden und die zeigen, daß der jährliche Zuwachs an luetischen Neuinfektionen für Berlin mit 18.000 jährlich anzusetzen ist, berücksichtigt und als zu Recht bestehend anerkennt, so ergibt sich, daß unsere Perzentzahlen noch unter denen, die die Verbreitung der Lues illustrieren zurückbleiben. Daß auch in anderen Großstädten die Verbreitung eine ähnliche ist, zeigt die Äußerung Gauchers, die er anläßlich einer Debatte in der Sitzung vom 7./V. 1914, der societe francaise de dermatologie et de syphilidologie, über die Befunde Nicolas und Gaté machte und in der er der Meinung Ausdruck gab, daß ein Drittel der Großstadtbevölkerung als luetisch infiziert betrachtet werden müsse und daher der positive Ausfall der Wassermann-Reaktion bei nicht spezifischen Prozessen durchaus nicht wunder nehmen dürfe. Dieser Ansicht Gauchers möchten wir vollinhaltlich beipflichten.

Wenn wir von diesem Gesichtspunkte aus die Zusammenstellung von positiven Wassermann-Reaktionen, die Klausner bei einer Reihe von Tuberkuliden erhoben, einer Besprechung unterziehen wollen, so ergibt sich, daß er unter dreißig Fällen nur 2 Mal eine stark positive Reaktion, in 21 dagegen einen vollständig negativen Ausfall vorfand. In Prozenten ausgedrückt verlief die Reaktion in 6·7% stark positiv, in 70% war das Ergebnis vollständig negativ.

Auch diese Zahlen sind mit Rücksicht auf die Verbreitung der Lues wohl keineswegs befremdend und sind in diesem Sinne vollkommen zu erklären. Auf die Tatsache, daß in vielen Fällen von Tuberkuliden, die positiven Wassermann-Befund aufwiesen, sich mächtige tuberkulose Lymphdrüsenschwellung vorfand und auf die Klausner insbesonders hinweist, soll noch näher eingegangen werden. Klausner vermutet in der Lymphdrüsenveränderung ein Moment, das für das Auftreten der positiven Reaktion von wesentlicher Bedeutung ist.

Wir haben nun in der letzten Zeit bei einigen Fällen, die mit den von Klausner beschriebenen manche Ähnlichkeit aufwiesen, einen positiven Wassermannbefund erhoben. Zwei der Fälle boten klinisch das Bild des Skrophuloderms mit typischer Lymphdrüsenschwellung. Der dritte Fall ist in Bezug auf die Hauterscheinungen und den Krankheitsverlauf am besten dem Sarkoid Darier einzureihen.

Die Krankengeschichte der ersten Patientin, eines jungen Mädchens, ist folgende:

S. P. Anamnese: Der Vater der Patientin gibt an, daß seiner Ehe 5 Kinder entstammen. Das erste war eine ausgetragene Frucht und vollständig gesund. Auf diese Geburt folgten einige Fehlgeburten. Die nächsten ausgetragenen Kinder, das 3. und 4. Kind, zeigten alle unmittelbar nach der Geburt Krankheitserscheinungen, die der Vater als Blasenausschlag bezeichnet. Erst das 5. Kind, ein Mädchen, die nunmehr aufgenommene Patientin, wies bei der Geburt keine Krankheitssymptome auf. Die Mutter der Kinder starb vor 13 Jahren, angeblich infolge einer Verletzung. Der Vater selbst gab an, nach der Geburt seines ersten Kindes eine offene Stelle am Glied gehabt zu haben. Weitere Krankheitserscheinungen will er an sich nie beobachtet haben und wurde auch nie antiluetisch be-



handelt. Die Krankheit, wegen der die Patientin jetzt das Spital aufsuchte, besteht seit einem Jahr und begann mit einem erbsengroßen Knötchen am Hals, das sich stets vergrößerte. Sie wurde in Czernowitz operiert. Dennoch breiteten sich die eiternden Stellen am Hals oberhalb des linken Ohres sowie am Hals selbst über der linken Klavikula und über dem Manubrium sterni aus. Eine ähnliche Affektion wurde bei den übrigen Familiengliedern nie beobachtet.

Status praesens: Auf ihr Alter entsprechend groß, schwächliches Individuum. Am oberen Rande des manubrium sterni rechts, findet sich eine ca. 6 *cm* lange und über 1 *cm* breite Hautveränderung. Die Affektion setzt sich scharf von der Umgebung ab und zeigt intensiv blaurote Verfärbung. In den mittleren Partien ist im oberen Anteil leicht hypertrophische Narbenbildung und sind dazwischen zahlreiche kleine exulzerierte Stellen, die mit gelbem Sekret belegt sind. Im unteren Anteil finden sich 2 hypertrophische Narbenstränge, von denen der nach vorn gelegene ca. $^1/_2$ *cm* breit ist und ebensoweit über die übrige Hautpartie vorragt. Bei Palpation findet man, daß nur in der Tiefe eine feste Konsistenz, wie sie dem Narbengewebe entspricht, nachweisbar ist, während die darüber sich erstreckende unverschiebliche Haut auffallend weich und schwammig anzugreifen ist. In derselben Lokalisation an der linken Halsseite etwa 2 *cm* unterhalb des Ohrläppchens findet sich ein fast 5 Kronenstück großer Herd, der unregelmäßig zackig, aber scharf sich von der normalen Haut abgrenzt. Die Haut zeigt daselbst braunrote Verfärbung und an einzelnen kleinen Stellen Exulzerationen, die durch Zerfall eines braunroten Infiltrates zustande kamen. Einzelne Knötchen sind nicht nachweisbar. Der ganze Herd wird von einzelnen hypertrophischen Narbensträngen, die ebenfalls noch intensiv rote Verfärbung aufweisen, durchzogen. Bei Palpation der tiefen Hautschichte findet man ein plattenförmiges Infiltrat, das scheinbar einer erkrankten Drüse entspricht. Auf Druck entleert sich aus einigen kleinen Öffnungen eitriges Sekret und zum Teil Blut und ist es erkenntlich, daß die livid blaurote Hautpartie in mehr minder weitem Ausmaße unterminiert ist. Unterhalb dieses Herdes findet sich eine ca. bohnengroße hypertrophisch weiße Narbe, in deren Umgebung die Haut in geringem Umkreis gerötet ist. Ein ähnlicher Herd, etwa 6 *cm* lang und 1 *cm* breit, findet sich über der linken Klavikula. Auch hier ist die Haut livid rot verfärbt, matsch anzutasten, von Narbensträngen durchzogen, und weist an einzelnen Stellen kleine Ulzerationen auf. Auf leichten Druck entleert sich auch hier Blut aus den Ulzerationen. Oberhalb des Manubrium sterni eine eingezogene, über bohnengroße Narbe, unterhalb derselben findet sich bis zum oberen Rand des corpus sterni die Haut verändert in gleichem Sinne wie früher beschrieben. Im oberen Anteil sind einige hypertrophische, blaß rote Narbenstränge, darunter ist die Haut wohl im Niveau der Umgebung gelegen, doch rot verfärbt, narbig verändert und von zahlreichen Gefäßreiserchen durchzogen. Daran schließt sich nach unten eine über bohnengroße Prominenz, mit grob höckriger Ober-



fläche und einzelnen kleinen Exulzerationen. Die Haut an dieser Stelle ist matsch und düster braunrot verfärbt. Knötchenbildung ist auch hier nicht nachweisbar. Nackenwärts schließt sich wieder narbige Veränderung der Haut mit zahlreichen ektasierten Gefäßreiserchen an, die sich halbkreisförmig nach unten abgrenzt. Alle Hautherde sind auf der Unterlage prompt verschiebbar. Der Gaumen ist auffallend schmal und hoch. Lymphadenitis universalis inklusive der nuchalen Drüsen mäßigen Grades. Die Drüsen sind nirgends druckschmerzhaft. Harn ist von Eiweiß und Zucker frei. Die Wassermann-Reaktion ergab ebenso wie beim Vater ein positives Resultat.

Pirquet-Reaktion am 2./XI. stark positiv. Die Reaktionsstellen haben ein Längenausmaß von ca. $1^1/_2$—2 *cm*. Eine 14 Tage später vorgenommene Injektion von $^1/_{10}$ *mg* Alttuberkulin subkutan ergab eine Höchsttemperatur von 37. Höchsttemperatur in den früheren Tagen 36·8 und 36·7. Am Tag nach der Injektion wurde starke Stichreaktion, Rötung und Schwellung beobachtet. Höchsttemperatur 37·3. Die vor 14 Tagen angelegte Pirquet-Reaktion zeigte kein neuerliches Aufflammen.

Auszug aus dem Dekursus: Die Patientin erhielt lokal Präzipitatsalbe und wurde in ca. 8—14tägigen Intervallen mit Neosalvarsan und zwar mit kleinsten Dosen behandelt. Im ganzen bekam die Patientin 4 intravenöse Salvarsaninjektionen Dosis I und vier der Dosis II. Sämtliche Injektionen wurden ohne Temperatursteigerung und vollkommen beschwerdelos vertragen. Die antiluetische Therapie wurde durch innerliche Jodmedikation verstärkt. Im Laufe der Behandlung besserte sich das Allgemeinbefinden und die Patientin nahm auch sichtlich an Körpergewicht zu. Die Beeinflussung der lokalen Krankheitserscheinungen war beträchtlich. Die Ulzerationen überhäuteten rasch und die Infiltrate schwanden zusehends.

Die Wassermann-Reaktion wurde wiederholt angestellt und war das Resultat am 31./VIII., 16./X., 4./XI., 2./XII., 9./II. immer positiv.

Zur Zeit finden sich bei der in Bezug auf das Allgemeinbefinden äußerst gestärkten Patientin nur mehr an Stelle der Geschwürsprozesse feste Narben, die nirgends mehr spezifisches Infiltrat erkennen lassen. Die zum Teil hypertrophischen Narbenstränge wurden flach abgetragen und das Heilresultat hiedurch auch kosmetisch günstiger gestaltet.

Der 2. Fall betraf ein 13jähriges Mädchen mit folgender Krankengeschichte:

Anamnese: Die Patientin hatte bereits als einjähriges Kind Schwellung der Halsdrüsen, war dann gesund bis Jänner 1916, wo abermals die Drüsen zu schwellen begannen, die dann Anfang August aufbrachen. Nach Aussagen der Mutter hat die Patientin zweimal Blut gebrochen.

Status praesens: Anämische unterernährte Patientin, die Lymphdrüsen an der linken Halsseite sind beträchtlich geschwollen, die



Haut darüber stark gerötet und es erstreckt sich die Veränderung auf der äußeren Haut von der Gegend des linken Ohres bis an die Haarnackengrenze und bis unterhalb des Kieferwinkels. An den ersten Stellen sind Exulzerationen von ca. Zweihellerstückgröße sichtbar und eine Fistelöffnung, aus der sich dickflüssiger grüngelber Eiter entleert. Schwellung der Lymphdrüsen in den Subklavikulargruben, in der Axilla und in der rechten Submaxillargegend.

Die interne Untersuchung ergab: Über der linken Lungenspitze verkürzter Schall mit feinblasigem Rasseln Die linke Lunge ist schlecht verschieblich, an der Basis geringe Dämpfung. Das Herz ist in normalen Grenzen, die Töne rein. Puls rhythmisch, äqual. W.-R. sp. B. d. H.

Auszug aus dem Dekursus: Während des Spitalsaufenthaltes vom 14./VIII. bis 20./IX. traten wiederholt in der Halsgegend mächtige Abszeßbildungen auf, die Temperatursteigerungen bis 39·6 zur Folge hatten. Die Abszesse wurden bei bestehender deutlicher Fluktuation inzidiert und es wurde stets mächtiger dünnflüssiger Eiter entleert. Nach der Inzision fielen die Temperaturen zur Norm und die Inzisionswunden wurden unter chirurgischer Behandlung der Heilung zugeführt. Erst am 10./X. wurde mit einer Salvarsankur begonnen. Es wurden vorerst in 8—14tägigen Pausen 4 intravenöse Neosalvarsaninjektionen und zwar jedesmal Dosis Nr. II verabreicht. Nachdem die Wassermann-Reaktion einen Monat nach der IV. Infusion, am 11./XII. abermals positiv ausfiel, wurden wieder 3 Neosalvarsaninjektionen in der gleichen Dosis und zwar in ca. 14tägigen Intervallen angeordnet. Sämtliche Infusionen wurden ohne Temperatursteigerung vertragen.

Unter dieser Behandlung zeigte die Patientin eine wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens, die lokalen Erscheinungen wurden äußerst günstig beeinflußt; vor allem die mächtige Lymphdrüsenschwellung war fast gänzlich geschwunden. Die Ulzerationen überhäuteten, so daß die Patientin zur Zeit der Entlassung am 13./III. 1917 nur mehr Narben ohne jegliches Infiltrat aufwies.

Zufolge der positiven Seroreaktion wurde die Anamnese noch zu ergänzen versucht und durch Vorladung des Elternpaares ergaben sich folgende interessante Daten: Die Mutter der Patientin heiratete mit 18 Jahren, mit 17 Jahren der erste normale Partus.

Mit 18 Jahren nach einem Fall Steißgeburt im 6. Monate. Daran schlossen sich 4 Frühgeburten. Die Abortus erfolgten immer im 5. bis 6. Monate. Im 21. Jahre wurde ein Mädchen Hermine geboren. Das Kind war ausgetragen und kam gesund zur Welt, ist nunmehr 15 Jahre alt und hat bisher einige Male Lungenentzündung überstanden. Mit 10 Jahren wurde eine Radikaloperation im Ohr vorgenommen. Mit 14 Jahren starke Exzematose. Patientin stand 6 Monate an der Augenklinik Prof. Dimmer in Behandlung. Infolge positiven Wassermannes wurde bei dem Mädchen eine antiluetische Kur eingeleitet (Nov. 1916) und erhielt selbes 12 Hg. Bizyanat-Injektionen. Derzeit ist das Mädchen



mit starkem beiderseitigen Lungenspitzenkatarrh im Kaiser Jubil.-Spital aufgenommen.

Mit 23 Jahren gebar die Mutter die Patientin Auguste, welche nunmehr an unserer Klinik aufgenommen ist. Nach dieser Geburt folgten 2 Abortus. Mit 29 Jahren hatte die Mutter einen schweren Lungenkatarrh überstanden und im nächsten Jahre erfolgte eine normale Geburt. Im 32. Lebensjahr gebar sie einen Knaben, der bei der Geburt gesund war. Nur gab die Mutter an, daß auf der Außenseite der linken Wange immer eine Blase von Zeit zu Zeit auftritt. Das Kind ist nun 4 Jahre alt, gesund, stark und groß. Die bei dem Knaben vorgenommene Wassermann-Reaktion ergab ein negatives Resultat. Ein Jahr nach dem letzten Kinde war die Mutter abermals gravid und wurde bei ihr, nach dem von der Klinik Ortner eingeholten Lungenbefund auf der Klinik Schauta die künstliche Frühgeburt eingeleitet (5. Woche). An eine venerische Affektion erinnert sich die Mutter nicht.

Der Vater der Patientin gibt an, stets gesund gewesen zu sein. Seine Eltern starben beide in noch jungen Jahren an Lungentuberkulose. Auch er weiß von keiner venerischen Affektion. Die Wassermann-Reaktion ergab ein positives Resultat.

Resümierend fand sich in beiden Fällen von typischem Skrophuloderm eine stark positive Seroreaktion. Wenn wir als Erklärung nicht die Tatsache der weiten Verbreitung der Lues heranziehen sollen, so wäre es naheliegend, die tuberkulöse Erkrankung als solche für das Auftreten der Komplementablenkung verantwortlich zu machen. Daß eine derartige Schlußfolgerung sich oft als irrtümlich herausstellt, ergibt die genaue Erhebung der Familienanamnese. Wir konnten nun nicht in den anamnestischen Angaben der Patienten, sondern nur der Eltern Anhaltspunkte für die luetische Affektion derselben erheben und die Blutuntersuchung ergab bei dem Vater in beiden Fällen ein positives Resultat. Wir mußten daher bei beiden Patientinnen das Bestehen einer hereditären Lues annehmen und sehen hierin den Grund für die positive Seroreaktion. Auf diese hereditären Verhältnisse wurde bisher wenig Rücksicht genommen und wir glauben, daß eine Beobachtung in dieser Hinsicht manche positive Befunde bei anscheinend nicht luetischen Erkrankungen aufzuklären vermag. In beiden unserer Fälle waren die Lymphdrüsen deutlich geschwollen und wenn Klausner insbesonders darauf hin-



weist und die positive Seroreaktion damit in Zusammenhang bringt, so möchte ich mehr das Augenmerk darauf richten, daß Lymphdrüsenschwellung bei hereditärer Lues ein häufig zu erhebender Befund und der positive Ausfall der Wassermann-Reaktion vielleicht mit hereditärer Lues zu erklären sein dürfte. Mit dieser Annahme stimmt auch die alte therapeutische Erfahrung überein, daß in vielen Fällen die Lymphdrüsenschwellung der Kinder eine rasche Besserung durch Jodkuren aufweist. Wenn es noch eines weiteren Beleges bedarf, daß der positive Ausschlag der Blutreaktion bei unseren Fällen nicht auf der tuberkulösen Erkrankung, sondern tatsächlich auf der bestehenden Lues beruht, so möchten wir anführen, daß die Reaktion wiederholt angestellt wurde und das Ergebnis stets positiv war. Gerade dieses Verhalten wird ja von den meisten Autoren als für Lues charakteristisch angesprochen, während die Reaktion bei nicht spezifischen Erkrankungen in ihrem Ausfall schwankend und inkonstant sein soll. Dem Einwand, daß überhaupt nur eine luetische Erkrankung in beiden Fällen vorlag, widerspricht der einwandfreie klinische Befund und die histologische Untersuchung.

Der dritte Fall betrifft ein ätiologisch nicht völlig geklärtes Krankheitsbild, das jedoch nach den objektiven Symptomen und dem Verlauf dem subkutanen Sarkoid Darier anzureihen ist. Die Frage der Ätiologie dieses Krankheitsbildes ist noch strittig und während die eine Gruppe, die das Leiden in innigen Zusammenhang mit der Tuberkulose bringt — eine Auffassung, die auch zum Teil von Jadassohn am X. Kongreß vertreten wurde — nimmt eine zweite Reihe von Autoren an, daß es sich um einen syndromen Symptomenkomplex handle, für dessen Auftreten ätiologisch die verschiedensten Erkrankungen verantwortlich zu machen seien. Auch der Wert des objektiven Befundes wird different gedeutet; von der einen Seite wird der histologische Aufbau als charakteristisch aufgefaßt, von der anderen Gruppe wird der Ausfall der

Seroreaktion als entscheidend gewertet. Die Verteidiger des selbständigen Krankheitsbildes sehen in der positiven Seroreaktion nur eine Krankheitsgruppe mehr, bei der der positive Ausfall der Seroreaktion als unspezifisch zu betrachten sei. In Hinsicht der bisher unentschiedenen Fragen scheint uns die an unserer Klinik beobachtete Erkrankung bei einem 21jährigen Mädchen von Bedeutung.

Die Krankheitsgeschichte ist folgende:

F. W., 21 Jahre alt.

Familienanamnese ohne Belang.

Als Kind hatte Patientin Masern, ferner Lungen- und Rippenfellentzündung. Seitdem war Patientin angeblich immer gesund.

Vor etwa einem Jahr trat am linken Oberarm ein kleiner Knollen auf, bald darauf auch am rechten Oberarm. Beide nahmen Monate hindurch an Größe zu, und sind seit einem halben Jahr stationär geblieben. Einige Wochen nach dem Auftreten der Knollen in den Oberarmen bemerkte Patientin auch in der Gegend der Trochanteren beiderseits eine ähnliche Affektion. Vor 2 Monaten bildete sich auch in der Mamma, rechts größer als links, je ein Knoten. Hie und da sind die befallenen Partien entzündet, fühlen sich heiß an, sind leicht gerötet und schmerzhaft. Nach einigen Tagen pflegen dann die Entzündungserscheinungen zurückzugehen.

Vor 3 Wochen durch Sturz Schnittverletzung am rechten Daumen, die vernäht wurde.

7./VII. 1914. Status praesens: Mittelgroße Patientin mit grazilem Knochenbau, mäßig entwickelter Muskulatur. Pupillen reagieren auf Licht und Akkomodation, Mund und Rachengebilde ohne Besonderheit.

Lungen innerhalb normaler Grenzen, Perkussion und Auskultation annähernd normal. Herz nicht verbreitert, über allen Ostien sind zwei Töne hörbar. Der zweite Pulmonalton vielleicht etwas akzentuiert. Bauchorgane perkutorisch und palpatorisch normal.

An der Basis des rechten Daumens sieht man eine bereits verheilte Schnittwunde, das Dorsum der Hand und auch der Daumen ist geschwollen, gerötet und leicht druckschmerzhaft.

Im Bereiche des rechten Oberarmes besteht ein Herd, der einige Zentimeter unterhalb des Schultergelenkes beginnt, über die Außenseite und teilweise Innenseite des Oberarmes hinziehend, in seinem Längendurchmesser maximal 14 *cm*, in seinem größten Querdurchmesser etwa 12 *cm* beträgt. Dieser Herd fühlt sich sehr derb an, die Grenzen sind unregelmäßig, jedoch scharf und unterscheiden sich präzise gegenüber der normalen Haut. Der palpierende Finger kann seitlich fast überall die Tiefenausdehnung der Affektion bestimmen, die sich wie eine etwa $1^1/_2$ *cm* breite Platte angreift. Die Oberfläche ist nicht glatt, sondern



leicht höckrig, die Haut überall mit dem Herd verwachsen, im Zentrum desselben leicht eingezogen, die Farbe blaß lividrot, so daß man aus der Verfärbung ungefähr die Grenzen des Herdes abschätzen kann. Die Affektion ist nicht schmerzhaft, nur an den Kanten etwas druckempfindlich.

Ein Herd mit gleicher Lokalisation und mit den gleichen Qualitäten befindet sich am linken Oberarm. Ein Herd von der Größe eines Dreieckes, dessen Basis 7 *cm* lang knapp oberhalb der Darmbeinschaufel in der Axillarlinie sich befindet, dessen Seiten etwa 5 *cm* lang nach abwärts zusammenstoßen, hat dieselbe höckrige Oberfläche und auch sonst die gleichen Eigenschaften. Ein kleiner, etwa walnußgroßer Herd befindet sich etwa 6 *cm* unter obigen. Auf der korrespondierenden Seite, jedoch bereits auf der Darmbeinschaufel, befindet sich ein etwa 8 *cm* im Durchmesser betragender Herd, der angeblich sich beträchtlich rückgebildet hat.

In der rechten Mamma, im medialen Anteil befindet sich ein etwa hühnereigroßer Tumor, über dem die Haut teilweise verschieblich ist, der aber ganz die gleichen Eigenschaften wie die oben beschriebenen aufweist.

In der linken Mamma, ebenfalls im medialen Anteil, ist auch ein etwa walnußgroßer Knoten tastbar, der aber in den tiefen Schichten liegt und über dem die Haut vollkommen verschieblich ist.

Im Bereiche der unteren Extremitäten derzeit keine pathologischen Veränderungen. Die am 9./VII. vorgenommene Pirquetreaktion war negativ. Ein gleiches Resultat wies die Wassermannreaktion auf.

Es wurde aus dem Oberarm ein Knoten exzidiert und der histologischen Untersuchung zugeführt.

Histologischer Befund: Schon bei der Exzision des Knotens ergab sich, daß derselbe ausschließlich im subkutanen Gewebe gelagert war. Die exzidierten Gewebspartien wurden in steigendem Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Im Hämalaun-Eosin gefärbten Schnitt sieht man fast das gesamte subkutane Fettgewebe mächtig infiltriert. Insbesonders um Gefäße ist die Zellanhäufung eine reichliche. Stellenweise sieht man zwischen zellarmen derben Bindegewebssträngen ein mächtiges zelluläres Infiltrat, in dem auch wieder noch vereinzelte Fettläppchen erhalten sind. Es hat den Anschein, daß das Infiltrat das Fettgewebe substituiert, während es das massigere Bindegewebe frei läßt. Um Gefäße von größerem Kaliber, die in ihren Wänden verdickt sind, ist das Infiltrat recht reichlich. Zum Teil ist es auch in der Gefäßwand und umscheidet das Gefäß mantelartig. Die Zellen, die das Infiltrat, das vorwiegend das Fettgewebe durchsetzt und in dem selbst bei dichter Anordnung noch einzelne Fettläppchen erhalten sind, aufbauen, sind zum Teil kleine mononukleäre Zellen vom Typus der Lymphozyten. Um Gefäße insbesonders ist die Anordnung eine dichtere. An manchen Stellen dagegen finden sich fremde Gewebsmassen, die fast ausschließlich aus runden, längsovalen oder mehr unregelmäßig geformten Zellen, die nur ehr schwach Farbstoffe aufnehmen und deren Kerne ganz blaß und un-





deutlich erscheinen, bestehen. Typische Riesenzellen fehlen und nur Riesenzellenbildung ist vereinzelt wahrzunehmen. Deutliche und scharfe Abgrenzung in Form eines Knotens ist nur an wenigen Stellen sichtbar. Die einzelnen Zellen sind hier an Form und Größe wieder mehr den Epitheloidzellen ähnlich. Allenthalben ist auch in den kleinen Fettläppchen die Infiltration um die Gefäße stärker. Hier sind auch in geringem Grad Nekrosenbildung und Gefäßthrombosierung zu beobachten. Es handelt sich also um einen Infiltrationsprozeß, der vorwiegend auf das subkutane Gewebe sich erstreckt und der zum Teil das Fettgewebe substituiert. Tendenz zur Gewebszerstörung und Einschmelzung ist fast nirgends zu konstatieren. Die Zellen sind vorwiegend vom Typus der Epitheloidzellen und nur zum geringen Teil vom Typus der mononukleären Lymphozyten mit gut färbbaren Kernen. Die Bindegewebsvermehrung ist wohl nur als reaktiver Prozeß anzunehmen.

Es wurde die Diagnose auf ein Erythema induratum Bazin gestellt und eine Arsenkur durchgeführt, durch die die Konsistenz der einzelnen Infiltrate etwas herabgesetzt wurde. Nach einmonatlichem Spitalsaufenthalt konnte Patientin in gebessertem Zustande das Spital verlassen.

Am 15. Mai 1916 kam Patientin abermals zur Aufnahme und bot folgenden Befund:

An der Stelle des exzidierten Herdes findet sich eine ca. 8 *cm* lange, im oberen Anteil verbreiterte glatte Narbe. In der Tiefe ist kein Infiltrat mehr nachweisbar. Der Knoten am rechten Oberarm ist ebenso wie der oberhalb der Spina rechts vollständig geschwunden.

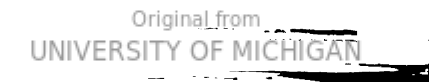
Die Knoten in der Mamma bestehen noch, und zwar befindet sich in der linken Mamma ganz in der Tiefe ein ca. nußgroßer Knoten, über dem die Haut keine Veränderungen zeigt. Die Haut über der rechten Brust ist im Ausmaß von Handtellergröße gerötet, besonders an den Randpartien, die mittleren Anteile sind etwas abgeblaßt und in geringem Grade pigmentreicher. In der lebhafter roten Randzone, die verschieden breit (an der breitesten Stelle ca. 2 *cm* breit) ist, findet man leichte Desquamation des Epithels. Der Farbenton variiert von blaß- bis bläulichrot. Die Haut im Gebiete der Rötung ist auf der Unterlage in der Mitte nicht, am Rande nur in geringem Ausmaße verschieblich. Bei Palpation ergibt sich, daß der veränderten Hautoberfläche, diese an Größe etwas überschreitend, ein derbes Infiltrat, das die ganze Subkutis und das Fettgewebe durchsetzt, entspricht. Das Infiltrat setzt sich aus runden plattenförmigen Knoten zusammen, die teilweise konfluieren, an manchen Stellen sich aber von einander trennen lassen. Die Konsistenz ist überall eine gleichmäßig derbe. Das Infiltrat in seinem oberen Teil nicht schmerzhaft, nur unterhalb der Mamilla gibt Patientin Schmerzen an. Am rechten Oberarm, über dem Bizeps, befindet sich ein ungefähr mandelgroßer, längsovaler Knoten, über diesem ist die Haut leicht blaulich verfärbt und im mittleren Anteil mit dem Knoten verlötet. Der Knoten prominiert nur wenig über die Haut und letztere scheint mehr sekundär



in den Prozeß mit einbezogen zu sein. Konsistenz wie früher beschrieben derb. Am linken Oberarm, an den Injektionsstellen von Tuberkulin, drei über haselnußgroße flache Infiltrate von ähnlicher Beschaffenheit wie rechts. Ferner findet sich etwas unter der Spina iliaca superior links in der Tiefe in der Haut ein derbes, die ganze Subkutis durchsetzendes, auf Druck nur wenig schmerzhaftes Infiltrat, das rückwärts ca. drei Querfinger vor der Mittellinie endet. Das Infiltrat mißt an den breitesten Stellen drei Querfinger. Die Hautoberfläche in diesem Bereich zeigt Veränderungen ähnlich den früher beschriebenen.

Dekursus: Patientin erhielt wiederholt Alttuberkulininjektionen in das subkutane Gewebe, die ohne stärkere Reaktion vertragen wurde. Während die Temperaturen nach den ersten Injektionen, bei denen eine Dosis von $^1/_2$ bis $1^1/_2$ *mg* Alttuberkulin zur Verwendung kam, höchstens 37·8 erreichten, wobei die Temperatursteigerung immer erst am 2. Tag nach der Injektion beobachtet wurde, trat nach der 6. Injektion von $1^1/_2$ *mg* Alttuberkulin eine Temperatur von 38·6 bereits am nächsten Tage auf. Die Wassermannreaktion verlief am 18./VI. positiv. Die Patientin wies zeitweise Temperaturen bis und über 38 auf, ohne daß objektiv schwere Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Zufolge der positiven Wassermannreaktion wurde, nachdem die Patientin mehrere Tage fieberfrei geblieben war und keine Kontraindikation ansonst gegen Salvarsan bestand, eine intravenöse Salvarsankur eingeleitet. Es wurde das erste Mal nicht ganz eine Dosierung I und in 8- bis 14tägigen Intervallen noch zweimal eine Dosierung II verabfolgt. Während die ersten Injektionen ohne Temperatursteigerung und beschwerdelos vertragen wurden, traten auf die 3. Injektion Temperatursteigerungen bis 39·9 mit geringen Kopfschmerzen auf. Am 2. Tag der Injektion stieg die Temperatur bis 40 Grad. Im Harn, dessen Tagesmenge 1400 betrug, war Albumen schwach positiv. Die Untersuchung nach Arsen ergab das Vorhandensein in großen Mengen. Bis auf geringe Kopfschmerzen befand sich Patientin wohl. Die objektive Untersuchung ergab über den Lungen nur stellenweise etwas verschärftes Atmen und ein systolisches Geräusch über dem Herzen. Untersuchung der Reflexe ergab nur den Patellarsehnenreflex rechts lebhafter als links. Ansonst bestand keine Differenz. Kein Babinski. Pupillen reagieren prompt auf Licht und Akkomodation. Vom 3. Tage nach der Injektion waren die Temperaturen wieder normal. Im Harn noch immer Spuren von Albumen. Drei Wochen nach der letzten Neosalvarsaninfusion traten abermals hohe Temperaturen über 39 und über 40 auf, und hielten 5 Tage an. Es bestanden keine subjektiven Beschwerden, und auch die objektive Untersuchung verlief resultatlos. Im Harn war zur Zeit reichlich Eiweiß vorhanden und die mikroskopische Untersuchung des Sediments ergab das Vorhandensein von grob granulierten Zylindern, vereinzelt hyalinen Zylindern mit Auflagerungen. Zahlreiche Epithelien der oberen und unteren Harnwege. Eine im weiteren Verlauf angestellte Pirquetreaktion ergab einen stark positiven Ausfall. Patientin erhielt am 2./IX. eine Tuberkulininjektion von $1^1/_2$ *mg*. Auf dieselbe





trat starke lokale Reaktion und eine Höchsttemperatur von 37·8 am Abend des nächsten Tages auf. Die Pirquetstellen vom 28./VIII. zeigten kein neuerliches Aufflammen.

Unter lokaler Anwendung von Präzipitatsalbe auf den Knoten der Mamma und der linken Hüfte trat wesentliche Verkleinerung der Infiltrate auf. Am 17./IX. wurde ein neuerlicher Status praesens wie folgt erhoben: Der Knoten am rechten Oberarm ist bedeutend zurückgegangen und erscheint ca. erbsengroß. Über der rechten Brust im oberen inneren Quadranten ist die Haut blaßblaurot verfärbt und überall auf der Unterlage gut verschieblich. Das große plattenförmige Infiltrat, das früher hier bestand, ist geschwunden und man tastet nur einige ca. nußgroße Knollen, die aber ebenso links palpabel sind und anscheinend dem normalen Mammagewebe entsprechen. Nur die Konsistenz der Knoten ist rechts eine etwas derbere als links. Das plattenförmige Infiltrat, das in der Gegend etwas unterhalb der Spina iliaca bestand, und sich von da nach rückwärts erstreckte, ist vollständig verschwunden. Die Haut zeigt eine etwas stärkere Pigmentierung, ist aber sonst von normaler Beschaffenheit. Von dem unterhalb gelegenen Herd findet sich nur mehr ein kronenstückgroßes längsovales, in der Spaltungsrichtung der Haut gestelltes Infiltrat, das nicht druckschmerzhaft ist. Am lateralen Rand in der Gegend des Musculus brachio radialis findet sich ein haselnußgroßer Knoten, der auf der Unterlage verschieblich ist. Die Haut über demselben ist unverändert und in ihrer Verschieblichkeit über dem Knoten nur wenig eingeengt.

Die lokale Therapie wurde fortgesetzt und die Patientin am 30./IX. 1916 mit einem objektiven Befund, der von dem am 17./IX. erhobenen nicht wesentlich abwich, in bedeutend gebessertem Zustande entlassen.

Nachtrag zur Anamnese: Mit Rücksicht auf den positiven Ausfall der Wassermannreaktion wurden Erhebungen angestellt, ob nicht von Seite der Eltern eine hereditäre Belastung vorliegt. Der Vater des Mädchens wurde behufs Untersuchung an die Klinik geladen. Er gab an, daß er in jungen Jahren eine Gonorrhöe überstanden habe. Seiner Ehe entsprossen 5 Kinder, die angeblich alle gesund waren. Er erinnert sich, daß seine Frau einmal abortiert hat, das genaue Datum des Abortus vermag er jedoch nicht anzugeben. Von Erkrankungen, die das Kind, die nunmehrige Patientin, betrafen, weiß er nur, daß es im Alter von einem halben Jahr einen Abszeß und eine Lungenentzündung überstanden hat. Auch beim Vater wurde die Wassermannsche Seroreaktion angestellt und fiel auch hier die Untersuchung positiv aus.

Resümierend handelt es sich in diesem Falle um ein junges Mädchen, in dessen Anamnese wohl nur Anhaltspunkte für eine Tuberkulose, aber sicherlich nicht für eine luetische Belastung nachzuweisen wären. Allmählich entwickelte sich ein Krankheitsbild, das im Bezuge auf



Symptomatologie und Verlauf der Gruppe der subkutanen Sarkoid Darier zuzuzählen ist. Während bei der ersten Spitalsaufnahme die Seroreaktion negativ ausfiel, ergab die Blutprobe bei der zweiten Spitalsaufnahme einen positiven Ausschlag. Die auf Grund dieses Befundes genau angestellten Erhebungen ergaben das bemerkenswerte Resultat, daß in der Familie, nach Angabe des Vaters, eine Fehlgeburt vorkam, eine Angabe, die wohl im Sinne einer hereditären luetischen Belastung des Mädchens zu werten ist. Eine weitere Stütze fand diese Annahme durch den Ausfall der Seroreaktion, die bei dem Vater ein positives Resultat zeigte. Die Beeinflussung der Affektion bei dem jungen Mädchen durch Salvarsan war eine wesentliche. Ein gänzlicher Schwund der Krankheitsherde jedoch konnte nicht herbeigeführt werden. Hiebei ist aber zu bemerken, daß vielleicht die Salvarsantherapie zufolge der aufgetretenen Nierenaffektion nicht mit der Intensität durchgeführt werden konnte, wie es die Affektion als solche erfordert hätte.

Es wurden wiederholt positive Seroreaktionen bei subkutanem Sarkoid und insbesonders bei Boeckschem Sarkoid erhoben. Jede der drei Auslegungen, wie sie Pautrier anführt, fand Verteidiger. Nach Pautriers Annahme wäre die positive Wassermann-Reaktion in drei Richtungen erklärbar. Es wäre 1. daran zu denken, daß die Gruppe des Boeckschen und Darierschen Sarkoides manifeste Erscheinungen der Syphilis darstellen. 2. könne die Erkrankung, ohne selbst luetischer Natur zu sein, ein syphilitisches Individium betreffen. 3. Käme in Erwägung, daß die Wassermann-Reaktion eben auch bei dieser Gruppe von Erkrankungen bisweilen positiv ausfiele und als nicht spezifisch zu betrachten sei. Pautrier selbst gelangt mit Rücksicht auf seine Beobachtungen zu der Ansicht, daß die Symptome des Boeckschen und Darierschen Sarkoid nur als Syndrome aufzufassen sind und die Erscheinungen durch ätiologisch verschiedene Erkrankungen hervorgerufen werden können, welcher Ansicht sich auch Gougerot und Jourdenet anschlossen. Für



die Annahme, daß der positive Ausfall der Wassermann-Reaktion bei der genannten Gruppe von Erkrankungen nicht als unspezifisch aufzufassen sei, traten schon früher Tzank und Pelbois auf Grund genauer Beobachtung von 21 Fällen ein und sie sehen in dem positiven Ausfall der Seroreaktion bei den Tuberkuliden einen Hinweis darauf, daß gleichzeitig Lues vorhanden sei. Wie Tzank und Pelbois den positiven Ausfall der Seroreaktion hoch einschätzen, so wertet auch Pautrier, wie aus seinen Angaben zu ersehen ist, ihn so bedeutend, daß er den positiven Ausfall im Verein mit der günstigen Heilwirkung, hervorgerufen durch antisyphilitische Mittel für diagnostisch wichtiger hält als das histologische Bild. Der tuberkulide Aufbau als solcher beweise nichts in Bezug auf die Ätiologie des Krankheitsbildes. Über die Frage der tuberkuliden Struktur bei nicht luetischen Affektionen liegt schon eine umfangreiche Literatur vor, ohne daß bisher eine endgültige Entscheidung gefällt worden wäre. Auf deutscher Seite wurde stets mehr die Auffassung vertreten, daß Miliarlupoid und subkutanes Sarkoid der Tuberkulose nahe stehe; so trat Nobl für vollständige Gleichstellung des subkutanen Sarkoid Darier mit dem Erythema induratum Bazin ein und Jadassohn nimmt mit größter Wahrscheinlichkeit an, daß das Lupoid resp. die Sarkoide Boecks und Dariers der Tuberkulose zuzurechnen seien, schlägt aber doch vor, bis zur Klärung der Frage die Bezeichnung Boeck und Dariers Erkrankung zu wählen, die nichts präjudiziert. Boeck hält die Ätiologie des Krankheitsbildes für geklärt, da es ihm gelungen, einen den Tuberkelbazillen ähnlichen Bazillus in der Schleimhaut des Naseneinganges aufzufinden und mit diesem auch positive Impfresultate an Tieren zu erzielen. Die Frage, ob es sich um eine abgeschwächte Form der Tuberkelbazillen, wie Darier annimmt, oder um einen mehr fernstehenden, dem Tuberkelbazillus aber morphologisch gleichenden Erreger handelt, läßt Boeck offen.

Im Gegensatz zu der Auffassung der französischen Autoren, insbesonders Pautriers, steht die Meinung

Plancherels, die dahin geht, daß es sich um eine spezielle Erkrankung mit wahrscheinlich tuberkulöser Ursache handelt, die nichts mit der Lues zu tun hat, und der daher eine Sonderstellung zukomme. Den positiven Ausfall der Seroreaktion legt Plancherel bei seinem Fall von subkutanem Sarkoid in der Weise aus, daß er das Boecksche Sarkoid auf gleiche Stufe stellt mit Lepra, disseminiertem Lupus erythematosus und auch für diese Gruppe der Erkrankungen die Wassermann-Reaktion für unspezifisch hält. Gegen seine Auffassung möchten wir den Einwand erheben, daß in den anamnestischen Angaben seines Falles für das Bestehen einer hereditären Lues gravierende Momente vorliegen, so starb der Vater an Apoplexie, die Mutter ist seit längerer Zeit gelähmt. Es ist bei der Häufigkeit derartiger Erscheinungen im Gefolge der Lues wohl anzunehmen, daß auch hier eine familiäre Infektion vorlag. Die Wassermann-Reaktion wurde leider bei der Mutter nicht angestellt und somit die eventuell wertvolle Ergänzung der Krankengeschichte außer acht gelassen.

Was unseren Fall betrifft, so erscheint die Auffassung des Krankheitsbildes als subkutanes Sarkoid Darier in verschiedener Hinsicht begründet. In den anamnestischen Angaben finden sich genügend Gründe für eine tuberkulöse Belastung. Ferner entspricht die langsame Entwicklung von subkutanen Knoten, die erst nach und nach mit der darüber ziehenden Haut verlöten und die durchwegs schmerzlos zur Etablierung gelangen, völlig der Beschreibung, die Darier selbst für die subkutanen Sarkoide Darier-Roussy gibt. Weiters steht im Einklang mit der von uns gestellten Diagnose der chronische Verlauf und die fehlende Tendenz zur Erweichung und eitrigen Einschmelzung. Von der typischen Lokalisation weist das bei unserem Fall beobachtete Krankheitsbild nur insoferne eine Differenz auf, als wohl der Stamm in größter Intensität befallen ist, die Extremitäten hingegen nicht völlig ausgespart erscheinen. Die günstige Beeinflussung des Leidens durch Arsen, resp. Salvarsan ist eine weitere

Stütze der Diagnose, da diese Beobachtung fast durchwegs von den verschiedensten Autoren verzeichnet wurde. Während der objektive Befund und der Verlauf der Erkrankung in jeder Weise dem Typus des subkutanen Sarkoid Darier-Roussy entspricht, weicht das histologische Bild in mancher Hinsicht von dem, wie es Darier beschreibt, ab. Vor allem sind die Infiltrate nicht so scharf abgegrenzt, die Riesenzellen an Zahl bedeutend geringer.

Der Beschreibung Dariers gleichend ist insbesonders die Anordnung des Infiltrates rings um die Gefäße und vor allem die Tendenz desselben zur Substituierung des Fettgewebes, ohne Neigung zu Nekrose und Zerfall. Die erhaltenen Fettläppchen inmitten des veränderten Gewebes zeigen die bestehende geringe Neigung zur Gewebszerstörung, die derben Bindegewebszüge entsprechen einer reaktiven Veränderung auf den pathologischen Prozeß als solchen. Wir finden also in unserem Falle wohl genügend Stützpunkte für die Diagnose im Sinne eines Sarkoid Darier-Roussy. Selbst aber, wenn mangels des typischen histologischen Bildes die Diagnose angezweifelt werden könnte, so käme doch eher eine tuberkulöse Affektion als ein luetischer Prozeß in Frage. Im obigen Sinne möchten wir die Affektion daher als subkutanes Sarkoid Darier-Roussy auffassen und sehen in dem positiven Ausfall der Seroreaktion durchaus kein Moment für die Unspezifität der Wassermann-Reaktion bei dieser Krankheitsgruppe, die auch nach unserer Meinung viel eher ätiologisch mit der Tuberkulose, für deren Bestehen wir ja manigfache Anhaltspunkte auffanden, in Zusammenhang stehen dürfte, als mit der Lues; daß letztere gleichfalls und zwar hereditär bei unserer Patientin bestand, zeigten die Anamnese, die mit dem Vater aufgenommen wurde und auch die Blutuntersuchung bei demselben. Der positive Ausfall der Seroreaktion ist somit völlig aufgeklärt und kann nur spezifisch für das Bestehen der



hereditären Lues, nicht aber als unspezifisch bei der Gruppe der subkutanen Sarkoide Darier-Roussy aufgefaßt werden. Die Frage, ob die Krankheitserscheinungen nicht etwa als Produkt beider chronischen Erkrankungen, sowohl des subkutanen Sarkoids und der hereditären Lues sich ergeben, ist wohl nicht mit Sicherheit zu entscheiden und auch die günstige Beeinflussung durch die Salvarsantherapie kann nicht aufklärend verwertet werden, da beide Prozesse von arsenhältigen Präparaten gebessert werden.

Wie in diesem letzten Falle so hat auch bei den beiden anderen mit Sicherheit der Tuberkulose zugehörigen Fällen die genaue Ergebung der Familienanamnese im Verein mit serologischen Untersuchungen wenigstens eines Teiles des Elternpaares genügend Momente für das Bestehen einer hereditären Lues ergeben. Dieser Punkt erklärt den positiven Ausfall der Seroreaktion in allen drei Fällen völlig und entkräftet die Einwände, die gegen die Spezifität der Seroreaktion gerade in letzter Zeit des Öftern erhoben wurden.

Daß die Wassermann-Reaktion eine äußerst diffizile Reaktion und nur bei gewissenhaftester Ausführung verwertbare Resultate zu liefern vermag, steht außer Zweifel und die auf Grund der Befunde von Heller, Freudenberg, Saalfeld, Rosenthal u. a. angestellten Untersuchungen Wassermanns haben neuerlich gezeigt, daß bei Einhaltung der genauen Methodik die Ergebnisse auch an verschiedenen Untersuchungsstellen gleichlautende sind. Bei einer Reihe von 50 Untersuchungen erhielt Wassermann nur zweimal ungleiche Resultate und zwar bei zwei Sera, über die die eine Station bestimmten Befund nicht abgeben zu können erklärte. Wassermann verweist als Ursache für den verschiedenen fehlerhaften Ausfall der Seroreaktion abermals auf die Notwendigkeit des exaktesten Arbeitens und die genaue Einstellung der bei der Reaktion verwendeten, sehr labilen Reagentien. Gegen die vereinzelten Beobachtungen des unspezifischen Ausfalles der Seroreaktion stehen die Ergebnisse von Autoren, die über gewal-



tige Reihen von Untersuchungen berichten. So fand Boas bei 1064 Fällen nur einmal positive Seroreaktion ohne Anhaltspunkte für bestehende oder überstandene Lues nachweisen zu können. R. Müller verzeichnet bei 2000 Untersuchungen ebenfalls nur einmal ein nicht erklärbares positives Resultat. Klausners Beobachtungen erstrecken sich auf 16.000 Blutuntersuchungen und hatte dieser Autor, konsumierende Erkrankungen ausgenommen, nie eine unerklärbare Hemmung der Hämolyse. Aus der großen Reihe sollen nur die wenigen Autoren genannt werden, da die einschlägige Literatur bereits äußerst umfangreich und im Rahmen dieser Arbeit nicht erschöpfend zu besprechen ist.

Unter einer großen Zahl von Untersuchungen (5028) erhob Boas 59mal einen nicht aufgeklärten positiven Blutbefund. Über ähnliche Beobachtungen von geringem unspezifischen Ausfall der Seroreaktion bei großem Untersuchungsmaterial wird gelegentlich berichtet und wir möchten das Augenmerk darauf richten, daß genaue Familienanamnese vom Patienten mit Zuziehen der Eltern bis nun fast nie erhoben wurde, wie auch über Blutuntersuchung bei den Eltern in solchen zweifelhaften Fällen keine Resultate vorliegen. Daß diese Nachforschungen interessante und aufklärende Ergebnisse zu bringen imstande sind, zeigen unsere Fälle und es ist die Forderung wohl berechtigt, sich in diesen unklaren Fällen, wie es Schacherl nach Plaut und Göhring für die Nachkommen von infolge Lues Nervenkranken verlangt, daß wir uns nicht nur um den Luetiker, sondern auch um seine Familie kümmern müssen. Nachforschungen dieser Art werden die Zahl der unspezifischen Reaktionen beträchtlich herabzusetzen imstande sein. Die zahlreichen noch unerklärten Fragen über die Wassermann-Reaktion und deren Wesen könnten durch die Untersuchungen im obigen Sinne eingeengt und vielleicht früher einer endgültigen Klärung zugeführt werden.





Literatur.

Bendig. Derm. Wochenschr. 1915. Nr. 50. p. 1189. — Du Boas. Dermat. Zentralbl. 1911. p. 309. — Freudenberg und Heller. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 42. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1916. p. 1862. — Hesse. Wiener klin. Wochenschrift. 1915. Nr. 3. p. 62. — Jadassohn. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. CXIII. p. 496. — Derselbe. Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. CXIX. p. 118. — Klausner. Derm. Wochenschrift. 1916. Bd. LXII. — Nathan. Berl. klinische Wochenschr. 1915. Nr. 46. p. 1183. — Nicolas und Gaté. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. CXIX. p. 308. — Nobl. Wiener med. Wochenschr. 1911. Nr. 17—18. — Derselbe. Wiener med. Wochenschr. 1913. Nr. 38. — Pautrier. Ann. de dermat. et de syph. 1914. Juni. p. 344. — Plancherel. Dermatol. Zeitschr. August 1914. — Ravaut. Bull. Soc. de Dermat. et de Syph. 1913. p. 470. — Derselbe. Ann. de dermat. et de syph. August-Sept. 1913. — Rosenthal. Berliner klin. Wochenschr. 1917. p. 180. — Derselbe. Berliner klinische Wochenschr. 1916. Nr. 35. — Sachs. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. LXXIII. 123. — Saalfeld. Deutsche mediz. Wochenschr. 1916. p. 1351. — Sabouraud. Ann. de derm. et de syph. November 1910. — Schacherl. XI. Kongr. d. deutschen derm. Gesellschaft. — Török. Pester med.-chir. Pr. 1910. — Tzank und Pelbois. Ann. des derm. et de syph. Feber 1914. Nr. 2. p. 65. — Wassermann. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 5.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. LIV.

Fig. 1 bezieht sich auf Fall III und zeigt die Infiltration der Bindegewebssepten im subkutanen Gewebe bei Erhaltensein von Fettläppchen.

Fig. 2, den mittleren Partien eines Knotens desselben Falles entstammend, zeigt das Infiltrat äußerst dicht angeordnet, besonders reichlich um Gefäße, die in ihrer Wand verdickt sind. An einer zirkumskripten Stelle rechts oben sieht man die Konturen der Zellen unscharf, die Färbbarkeit daselbst herabgesetzt.



Aus der k. k. Universitätsklinik für Dermatologie in Wien (Vorstand: Prof. Dr. G. Riehl) und aus der k. k. Universitätsklinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. C. Freiherr v. Pirquet).

Über Ursachen des Ausbleibens von Herdreaktionen.[1]

Von Dr. **W. Kerl**,
Assistenten der dermatologischen Klinik

und

Dr. **H. Koch**,
Assistenten der pädiatrischen Klinik.

Die von Robert Koch erhobenen Befunde, die dahin gehen, daß tuberkulöses Gewebe auf subkutane Zufuhr von Tuberkulin in entsprechender Menge eine entzündliche Reaktion aufweist, waren grundlegend für die weitere Ausbildung der spezifischen Diagnostik. Diese lokale Reaktion wurde von Koch als Herdreaktion bezeichnet und von fast allen Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten, als durchwegs verläßlich bezeichnet.

Die Tatsache jedoch, daß die Herdreaktion bei sicher tuberkulösen Prozessen und trotz entsprechender Dosierung bisweilen ausbleibt, wurde von einer Reihe von Autoren beobachtet und in verschiedener Weise erklärt.

Jadassohn fand, daß sichere Tuberkulide auf die subkutane Zufuhr von Tuberkulin bisweilen nicht reagieren und er erklärt diese Erscheinung damit, daß einerseits festes Narbengewebe den spezifischen Herd einschließt und so eine Einwirkung des Tuberkulins auf denselben verhindert wird, andererseits, „daß es sich um ganz frische tuberkulöse Herde gehandelt hat, die noch nicht vaskularisiert sind (Kromayer) oder bei welchen das für die Tuberkulinreaktion notwendige Bazillen-resp. Gewebspro-

[1]) Vorliegende Arbeit war bereits vor Kriegsbeginn fertiggestellt. Ihr Erscheinen verzögerte sich durch äußere Umstände.

dukt noch nicht genügend gebildet ist". Auf die erstere Ursache führt auch Doutrelepont das Ausbleiben der Reaktion bei sicher tuberkulösen Affektionen zurück. In seiner umfassenden Arbeit über Hauttuberkulose und Tuberkulide bestätigt Zieler diese Angabe und hebt hervor, daß das Fehlen der Herdreaktion verhältnismäßig häufig bei sogenannten Tuberkuliden (Folliclis, Erythema induratum usw.) beobachtet wird. Im Gegensatz dazu steht Neissers Ansicht, daß das Ausbleiben der lokalen Entzündungserscheinungen gegen die Annahme einer tuberkulösen Affektion spricht.

Um für diese Ausnahmsfälle eine Erklärung zu bringen, stellten wir experimentell eine Reihe von Versuchen an, die dahin zielten, Bedingungen des Ausbleibens der Herdreaktion aufzufinden. Um einheitliches und dem Alter nach genau bestimmbares Untersuchungsmaterial zu gewinnen, legten wir nicht spontan entstandene Hauttuberkulosen unserer Arbeit zu Grunde, sondern stellten unsere Beobachtungen an experimentell durch kutane Einverleibung von Tuberkulin nach der Pirquetschen Methode erzeugten Veränderungen an. Wenn wir in unseren weiteren Erörterungen spontan entstandene tuberkulöse Veränderung unseren experimentell gesetzten Kutanreaktionen gleichsetzen, so stützen wir uns vor allem auf die von Lewandowsky erhobenen Befunde, die zeigen, daß die Entstehung des histologisch tuberkulösen Gewebes nicht auf Tuberkelbazillen als solche, sondern auf das bei Zerstörung von Tuberkelbazillen freiwerdende Gift zurückzuführen sei. Dieses wirksame Gift dürfte wohl dem Alttuberkulin Koch bis auf gewisse für unsere Untersuchungen irrelevante Differenzen als ziemlich gleich anzusehen sein.

Wir setzten, da für unsere Versuche die Bestimmung des Alters der gesetzten Herde zum Zeitpunkt der subkutanen Injektion von Tuberkulin besonders wichtig ist, nun in gewissen Zeitintervallen kutane Pirquetreaktionen beiderseits am Rücken von Patienten mit Hauttuberkulose. Für die ersten, gewöhnlich vier, Pirquet-Reaktionen wählten wir 1 bis 3tägiges Intervall und setzten erst nach



zirka ein- bis vierwöchentlicher Pause nach Abklingen der entzündlichen Erscheinungen der angeführten Reaktionen abermals eine kutane Reaktion, der wir am nächsten Tag die subkutane Injektion folgen ließen. Die Dosis der subkutanen Injektion schwankte zwischen 0·1 bis 0·5 *mg* Alttuberkulin Koch. Die Wirkungen dieser Subkutaninjektion sind aus den folgenden Protokollen zu entnehmen und bestehen einerseits aus der Allgemeinreaktion und andererseits aus Veränderungen der früher angelegten Pirquet-Reaktionen, welch letztere das Hauptsubstrat unserer Erwägungen bilden sollen.

I. H. A., 11 Jahre alt, Lupus vulgaris und tuberkulöse Affektion der Drüsen.

Maße am nächsten Tag:
I.[1]) P. R. 13./III. l. 40, r. 85,
II. P. R. 16./III. l. 35, r. 17,
III. P. R. 18./III. l. 17, r. 20,
IV. P. R. 20./III. l. 24, r. 24,
V. P. R. 30./III. l. 17, r. 17,
subkutan 31./III. 0·2 *mg* Alttuberkulin Koch.

1./IV. Die vier, erst angelegten Pirquet-Reaktionen zeigen lebhafte frische Reaktion, während der letzte unverändert erscheint. Gleichzeitig fleckige Rötung am Rücken, die Injektionsstelle selbst zeigt eine Reaktion im Ausmaße von 65:50. Höchste Temperatur 38·3.

II. J. S., 34 Jahre alt, Lupus erythematosus.

Maße am nächsten Tag.
I. P. R. 13./III. l. 12, r. 15, l. 12,
II. P. R. 16./III. l. 15, r. 12,
III. P. R. 18./III. l. 22, r. 22,
IV. P. R. 20./III. l. 30, r. 30,
V. P. R. 30./III. l. 37, r. 29,
subkutan 31./III. 0·5 *mg* Alttuberkulin Koch.

1./IV. alle P. R. lebhaft gerötet bis auf V., der keine wesentliche Änderungen aufweist.

2./IV. Die Rötung an den vier alten P. R. ziemlich zurückgegangen, nur die V. P. R. zeigt noch ziemlich lebhafte Erscheinungen. Die Injektionsstelle der subkutanen Einverleibung weist lebhafte Reaktion auf, der Unterarm ist gerötet und geschwollen. Höchste Temperatur am 1./IV. 38·3.

III. J. H., 18 Jahre alt, Lupus vulgaris.

Maße an den nächsten Tagen.

[1]) P. R. = Pirquetsche Kutanreaktion, l. = links, r. = rechts. Die Zahlen drücken den Durchmesser in *mm* aus.



I. P. R. 13./III. l. 25, r. 27,
II. P. R. 16./III. l. 32, r. 40,
III. P. R. 18./III. l. 30, r. 27,
IV. P. R. 20./III. l. 37, r. 37,
V. P. R. 30./III. l. 37, r. 37.

Am 31./III. Subkutan im rechten Unterarm 0·5 *mg* Alttuberkulin Koch. V. P. R. 36·36.

1./IV. Die Injektionsstelle der subkutanen Einverleibung zeigt eine entzündliche Reaktion von 130:58.

Die erste P. R. weist Maße von l. 47, r. 57 auf, auch bei allen anderen alten P. R. finden sich Maße von entzünlicher Röte ca. 1 *cm* breit. Höchste Temperatur 39.8.

2./IV. Veränderungen bestehen in gleicher Weise fort, nur ist der Farbenton etwas abgeblaßt.

Die entzündliche Reaktion an der subkutanen Injektionsstelle mißt 180:10.

IV. L. D., 17 Jahre alt, Lupus vulgaris.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 13./III. l. 12, r. 10,
II. P. R. 16./III. l. 30, r. 30,
III. P. R. 18./III. l. 23, r. 17,
IV. P. R. 20./III. l. 27, r. 24,
V. P. R. 30./III. l. 32, r. 27.

Am 31./III. werden in den rechten Unterarm subkutan 0·5 *mg* Alttuberkulin Koch injiziert.

Am 1./IV. finden sich alle P. R. lebhaft gerötet und dazwischen zahlreiche lebhaft rote bis linsengroße Flecke.

Während die alten P.-R.-Stellen eine periphere Ausbreitung zeigen, sind die Maße der letzten Reaktion gleich geblieben (32:27). An der Subkutaninjektionsstelle ist eine Reaktion im Ausmaße von 80:35 zu konstatieren. Die periphere Rötung konnte noch am 2./IV., wenn auch geringer an Farbenintensität beobachtet werden.

Gleichzeitig trat eine ziemlich starke Lokalreaktion des lupösen Herdes auf.

V. A. Sch., 26 Jahre alt, Lupus erythematosus.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 13./III. l. 12, r. 5,
II. P. R. 16./III. l. 20, r. 8,
III. P. R. 18./III. l. 30, r. 30,
IV. P. R. 20./III. l. 48, r. 26,
V. P. R. 30./III. l. 20, r. 16.

Am 31./III. wurden 0·5 *mg* Tuberkulin subkutan in den rechten Unterarm injiziert. Auf die Injektion trat Temperatursteigerung bis 37·5 mit leichter Rötung des Gesichtes auf. Am nächsten Tag waren sämtliche P. R. lebhaft gerötet, nur die V. P. R. zeigte keine Vermehrung der

Entzündungserscheinungen. An der Stelle der Subkutaninjektion lebhafte Reaktion (90:60), die am nächsten Tag noch weitere Zunahme aufweist.

VI. A. K., 48 Jahre alt, Lupus erythematosus.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 13./III. l. 7, r. 5,
II. P. R. 16./III. l. 12, r. 12,
III. P. R. 18./III. l. 20, r. 9,
IV. P. R. 20./III. l. 16, r. 15,
V. P. R. 30./III. l. 30, r. 33.

Am 31./III. wurden 0·9 *mg* Alttuberkulin subkutan in den rechten Unterarm injiziert. Am nächsten Tag lebhaftere Rötung der vier älteren P. R. Auch die V. P. R. zeigt geringe periphere Ausbreitung. Zwischen den Pirquet-Reaktionen einzelne kleinfleckige hellrote Effloreszenzen. Einstichstelle der Subkutaninjektion ist ziemlich lebhaft gerötet. Höchste Temperatur nach der Injektion 36·5.

VII. A. K., 10 Jahre alt, Lupus vulgaris.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 13./III. l. 16, r. 10,
II. P. R. 18./III. l. 15, r. 7,
III. P. R. 20./III. l. 15, r. 10,
IV. P. R. 24./III. l. 16, r. 17,
V. P. R. 30./III. l. 12, r. 16.

Am 31./III. Injektion von 0·2 *mg* Tuberkulin subkutan am rechten Unterarm. Auf die Injektion trat Temperatursteigerung bis 38·3 auf, die Injektionsstelle zeigt entzündliche Rötung und Schwellung (35:32).

VIII. J. S., 26 Jahre alt, Lupus.

Maße in den nächsten Tagen.

I. P. R. 18./III. l. 18, r. 10,
II. P. R. 20./III. l. 17, r. 22,
III. P. R. 23./III. l. 30, r. 40,
IV. P. R. 26./III. l. 45, r. 45.

Auf die am 9./IV. ausgeführte subkutane Injektion von 0·2 *mg* Tuberkulin am linken Unterarm zeigten sämtliche Pirquet-Reaktionen mit Ausnahme der V. lebhaftere Rötung und periphere Ausbreitung besonders in der Längsachse der Herde. An der Injektionsstelle der subkutanen Applikation findet sich die Haut in einem Umkreis von ca. $2^1/_2$ *cm* hellrot gefärbt, in den zentralen Anteilen ist der Farbenton gelblichrot infolge stärkerer seröser Durchtränkung. Auch der Lupus weist ziemlich starke Lokalreaktion auf.

IX. L. Sch., 12 Jahre alt, Karies.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 18./III. l. 25, r. 20,
II. P. R. 20./III. l. 15,
III. P. R. 23./III. l. 41, r. 35,
IV. P. R. 26./III. l. 24, r. 25,
V. P. R. 8./IV. l. 39, r. 35.



Auf die am nächsten Tag vorgenommene subkutane Injektion von 0·15 *mg* Tuberkulin im linken Unterarm trat unter geringer Temperatursteigerung (37·2) an der Injektionsstelle eine schmerzhafte Schwellung mit intensiver Rötung auf; während die alten P. R. keine Reaktion aufwiesen und auch die V. P. R. keine wesentliche Veränderung zeigte, trat dagegen um eine zirka 2 hellerstückgroße Narbe über der linken Schulter eine blaßrote Verfärbung, die sich gegen den Humeruskopf zu erstreckte, auf. Auch alle übrigen Krankheitsherde zeigen lokale Reaktion.

X. M. K., 12 Jahre alt, Lupus vulgaris.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 23./III. l. 12, r. 15,
II. P. R. 26./III. l. 16, r. 19,
III. P. R. 27./III. l. 17, r. 17,
IV. P. R. 28./III. l. 26, r. 15,
V. P. R. 8./IV. l. 21, r. 17.

Am 9./IV. wurde subkutan im linken Unterarm 0·1 *mg* Tuberkulin injiziert, worauf am nächsten Tage alle Pirquet-Reaktionsstellen von I.—IV. geringe Entzündungserscheinungen aufwiesen. Lokalreaktion an Injektionsstelle ist ziemlich gering.

XI. B. S., 15 Jahre alt, Erythema induratum.

Maße in den nächsten Tagen.

I. P. R. 25./III. l. 19, r. 10,
II. P. R. 26./III. l. 15, r. 10,
III. P. R. 27./III. l. 7, r. 7,
IV. P. R. 28./III. l. 13, r. 19,
V. P. R. 8./IV. l. 15, r. 16.

Auf die am nächsten Tag subkutan im linken Unterarm injizierte Tuberkulinmenge von 0·2 *mg* trat unter Temperatursteigerung bis 37·5 geringe lokale Reaktion aller P. R. auf.

XII. T. W., 18 Jahre alt, Lupus vulgaris.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 26./III. l. 22, r. 11,
II. P. R. 27./III. l. 19, r. 18,
III. P. R. 28./III. l. 22, r. 20,
IV. P. R. 31./III. l. 20, r. 33,
V. P. R. 8./IV. l. 27, r. 30.

Am 9./IV. wurden im linken Unterarm subkutan 0·15 *mg* Tuberkulin injiziert; unter geringer Temperatursteigerung 37·5 trat an der Injektionsstelle geringe Rötung auf, während die alten P. R. keine entzündlichen Veränderungen aufwiesen.

XIII. M. B., 50 Jahre alt, Lupus vulgaris.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 27./III. l. 16, r. 12,
II. P. R. 28./III. l. 15, r. 12, starke Exsudation mit Bläschenbildung,
III. P. R. 30./III. l. 15, r. 23,



IV. P. R. 31./III. l. 12, r. 18,
V. P. R. 8./IV. l. 25, r. 26.

Am nächsten Tag wurden subkutan im linken Unterarm 0·2 *mg* Tuberkulin injiziert, die zu lebhafter Rötung und schmerzhafter Schwellung um die Injektionsstelle unter Temperatursteigerung bis 37·9 führte. Die schon fast völlig abgeblaßten P. R.-Stellen I, II, III und IV sind lebhaft gerötet und zeigen periphere Ausbreitung. Zwischen der I. und II. P. R. an der linken Seite des Rückens bemerkt man zahlreiche bis linsengroße hellrote Makulae.

XIV. R. N., 15 Jahre alt, Lupus vulgaris.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 28./III. l. 14, r. 16,
II. P. R. 30./III. l. 10, r. 30,
III. P. R. 31./III. l. 15, r. 15,
IV. P. R. 1./IV. l. 30, r. 16, 26,
V. P. R. 8./IV. l. 40, r. 36.

Am 9./IV. wurden in den linken Unterarm 0·2 *mg* Alttuberkulin Koch injiziert. An der Injektionsstelle trat eine starke lokale Reaktion auf; die Haut, im Ausmaße von 85:50 ist lebhaft gerötet, in den mittleren Partien besteht starke Exsudation. Alle alten P. R.-Stellen zeigen eine geringe periphere Vergrößerung und sind in lebhaft roter Farbe aufgeflammt. Höchste Temperatur 38.4.

XV. W. H., 22 Jahre alt, Lupus vulgaris.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 30./III. l. 10, r. 15,
II. P. R. 31./III. l. 10, r. 16,
III. P. R. 28./IV. l. 18, r. 18,
IV. P. R. 4./V. l. 10, r. 15.

Am 5./V. subkutane Injektion von 0·5 *mg* Alttuberkulin am linken Unterarm. Am nächsten Tag fand sich eine ziemlich lokale Reaktion an der Stelle der Subkutaninjektion und die beiden ältesten P.-Reaktionen zeigten neben einer leichten Rötung periphere Ausbreitung. III. P. R. weist ebenso wie die letzte keine Veränderung auf.

XVI. G. M., 48 Jahre alt, Lues.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 2./IV. l. 7, r. 13.
II. P. R. 3./IV. 22,
III. P. R. 4./IV. 17,
IV. P. R. 28./IV. 28,
V. P. R. 4./V. 14:17.

Am 5./V. wurden 0·5 *mg* Alttuberkulin subkutan am linken Unterarm injiziert. Bei fehlender Temperatursteigerung kam es zu einer ziemlich starken Lokalreaktion mit polsterartiger Auftreibung der Haut im Umkreis der Subkutaninjektionsstelle im Ausmaße von 65:65. Während die alten Pirquet-Reaktionen in geringem Grad aufgeflammt sind, ist die V. Pirquet-Reaktion unverändert.



XVII. F. M., 22 Jahre alt, Lupus vulgaris.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 5./IV. 21,
II. P. R. 6./IV. 16,
III. P. R. 7./IV.
IV. P. R. 28./IV. 40:15.

Am 2./IV. wurden 0·2 *mg* A.-T. subkutan am rechten Oberarm injiziert. Lokal fand sich am nächsten Tag eine nur ganz geringe Reaktion. Ein Aufflammen der alten Pirquet-Reaktionen konnte nicht konstatiert werden. Es wurde daher am 4./V. neuerdings eine Pirquet-Reaktion gesetzt, die am folgenden Tage eine Rötung im Ausmaße von 25:25 zeigte. Am selben Tage wurde abermals subkutan Alttuberkulin, nun in größerer Menge (0·5 *mg*), subkutan am linken Oberarm verabfolgt. Auf diese Injektion konnte nun am 6./V. neben einer ziemlich starken Lokalreaktion (100:90) ein Aufflammen und eine Verbreiterung der früheren Pirquet-Reaktionen beobachtet werden, während bei der V. P. R. keine Veränderungen waren. Unter leichter Temperatursteigerung 37·2 wurde auch geringe Herdreaktion an der Lupusstelle verzeichnet.

XVIII. J. Sch., 17 Jahre alt, Sarkoid Darier.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 29./IV. 14,
II. P. R. 30./IV. 17,
III. P. R. 1./V. 16,
IV. P. R. 26./V. 17:9.

Am 27./V. Injektion von 0·1 *mg* Alttuberkulin subkutan. Es trat nach dieser Injektion Temperatursteigerung bis 38·7 auf, jedoch wurden auch in den früheren Tagen wiederholt Fieber beobachtet. An den alten P. R. konnte keine entzündliche Veränderung konstatiert werden. Da Patientin auch weiterhin fieberte, mußte der Versuch, durch höhere Dosen Lokalreaktion an den alten Pirquetstellen hervorzurufen, unterbleiben.

XIX. A. L., 10 Jahre alt, Lupus vulgaris.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 1./V. 18 (starke Exsudation, in den mittleren Partien ringsherum eine blaßrote Randzone 30),
II. P. R. 2./V. 28,
III. P. R. 19./V. 20.

Am 20./V. wurden 0·05 *mg* Alttuberkulin subkutan in den linken Arm injiziert. Die höchste Temperatur nach der Injektion betrug 37·4, jedoch wurden auch an früheren Tagen Temperaturen von 37·3 gemessen. An der Injektionsstelle besteht eine ziemlich starke Lokalreaktion. Die I. u. II. P. R. sind am 21./V. lebhafter gerötet, die letzte P. R. ist unverändert.

XX. A. K., 9 Jahre alt, Lichen scrophulosorum.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 10./V. 13,



II. P. R. 11./V. 17,
III. P. R. 19./V. 25:15.

Am 20./V. wurden 0·05 *mg* Alttuberkulin subkutan am linken Arm injiziert. Am folgenden Tag fand sich starke lokale Reaktion an der subkutanen Injektionsstelle, während die alten P. R. keine Veränderung zeigten. Die höchste Temperatur betrug nach der Subkutaninjektion 39, doch wurden auch an den früheren Tagen Fiebertemperaturen, wenn auch nicht bis 39, beobachtet.

XXI. G. W., 5 Jahre alt, Lichen scrophulosorum.

Maße an den nächsten Tagen.

I. P. R. 10./V. 17,
II. P. R. 11./V. 19,
III. P. R. 19./V. 15.

20./V. Subkutane Injektion von 0·05 *mg* Alttuberkulin am linken Arm, worauf am nächsten Tag außer starken lokalen Entzündungserscheinungen an der Injektionsstelle eine leichte Rötung an P. R. I und II, jedoch ohne peripheres Wachstum verzeichnet werden konnte. Die III. P. R. war unverändert. Die Temperatur blieb nach der Subkutaninjektion normal. Um eine deutlichere Beeinflussung zu erzielen, wurde am 28./V. abermals eine P. R. gesetzt, die am folgenden Tage mit 11:7 gemessen wurde. Es wurden nun abermals 0·05 *mg* Alttuberkulin subkutan injiziert. Auf diese Injektion trat Temperatursteigerung bis 38·1 auf und gleichzeitig kam es zu lebhafter Rötung der alten P.-Reaktionen und zu peripherer Ausbreitung. Die letzte P. R. zeigte keine Veränderung. Neben leichten Entzündungserscheinungen an der Stelle der Subkutaninjektion zeigten auch die einzelnen Licheneffloreszenzen lebhafte Hyperämie. Bemerkt wurden des weiteren zerstreut am Rücken besonders aber in der nächsten Umgebung der alten Pirquetstellen zahlreiche ziemlich lebhaft rote Makulae.

XXII. T. M., 10 Jahre alt, Lupus vulgaris.

Maße in den nächsten Tagen.

I. P. R. 11./V. 17,
II. P. R. 12./V. 18,
III. P. R. 19./V. 20.

20./V. Injektion von 0·05 *mg* Alttuberkulin subkutan am linken Arm. Auf diese Injektion trat weder Reaktion an den alten Pirquet- noch an der Injektionsstelle auf. Temperatursteigerung fehlte. Aus äußeren Gründen konnte der Versuch mit größeren Dosen nicht fortgesetzt werden.

XXIII. M. C. Lupus vulgaris.

II. P. R. 12./V. 20,
III. P. R. 19./V. 17.

Am 20./V. werden 0·3 *mg* Alttuberkulin subkutan injiziert. Auf diese Injektion, nach der als Höchsttemperatur 37·4 gemessen wurde, trat lebhaftere Rötung an P. R. I sowie auch eine blaßrote Randzone von fast $^1/_2$ *cm* Breite im Umkreis auf. Auch die P. R. II wies, wenn



auch nicht so intensiv wie P. R. I, aber immerhin deutlich, Rötung auf. Auch eine blaßrote Randzone war in etwas geringerem Grade als bei P. R. I zu bemerken. Die letzte P. R. zeigte keine Veränderung. Lokal an der Injektionsstelle der Subkutaninjektion bestand lebhafte Rötung und Schmerz bei Berührung.

XXIV. J. B. 18 Jahre. Erythema multiforme, Apicitis pulm.

I. P. R. 12./V. 16,
II. P. R. 13./V. 22,
III. P. R. 19./V. 18 : 10.

Am 20./V. werden 0·3 *mg* Alttuberkulin subkutan injiziert, worauf am folgenden Tag ziemlich lebhafte Rötung und periphere Ausbreitung der P. R. I und II verzeichnet werden konnte. Es betrugen die Maße an diesem Tage bei P. R. I 22, bei P. R. II 31, eine Zunahme also von 6 resp. 9 *mm*. Die letzte P. R. war unverändert. Höchsttemperatur nach der Injektion 37·1; an der Injektionsstelle ziemliche lokale Reaktion.

Aus diesen vorstehenden Protokollen ist zu ersehen, daß in einer großen Anzahl von Fällen die schon abgeklungene Hautveränderung auf die subkutane Einverleibung von Alttuberkulin Koch neuerdings Entzündungserscheinungen aufwiesen und sogar letztere an Ausdehnung die erstabgeklungene Reaktion übertrafen. Wenn auch das Auftreten von Entzündungserscheinungen an alten Injektionsstellen von Tuberkulin auf neuerliche Zufuhr bereits wiederholt beobachtet wurde, so liegen doch bis nun keine systematischen Untersuchungen insbesonders mit Rücksicht auf die zeitlichen Verhältnisse vor. Neben diesem Wiederaufflammen der älteren Pirquetschen Reaktion konnten wir nun finden, daß bei den am Tage vor der Subkutaninjektion angelegten P. R. weder peripheres Wachstum noch stärkere Entzündungserscheinungen beobachtet werden konnten; es zeigt sich also ein wesentlicher Unterschied im Verhalten der zeitlich früher gesetzten und bereits abgeklungenen P. R. und der letzten Reaktion und auch in den wenigen Fällen, in denen am nächsten Tage periphere Verbreitung der letzten P. R. beobachtet wurde — ein Verhalten, das ja auch normalerweise nicht zu selten ist — stand diese Erscheinung nicht im Verhältnis mit den Veränderungen an den erstgesetzten Pirquet-Stellen. In 19 von 24 Fällen waren



diese Befunde eindeutig zu erheben und nur in 5 Fällen blieb eine reaktive Entzündungserscheinung der alten sowie neuen P.-Stellen aus. Der Grund dieses Ausbleibens der Reaktion dürfte wohl mit der geringen Dosis (0·05—0·15 *mg* Alttuberkulin) des injizierten Tuberkulins erklärbar sein. Bei den positiv reagierenden Fällen ergab die Inspektion des Rückens bisweilen als Nebenbefund eine bemerkenswerte Veränderung der Umgebung der P.-Reaktion. Es fanden sich wohl in nächster Nähe der Kutanreaktionen, doch auch weiter entfernt davon, zahlreiche, zum Teil rundliche, zum Teil mehr längsovale, mit der Längsachse im Sinn der Spaltungsrichtung der Haut gestellte Flecke von lebhaft roter Farbe, die ebenso wie die neuerlich aufgeflammten Pirquet-Reaktionen erst nach mehreren Tagen wieder abklangen. Die Ursache für diese als Nebenbefund konstatierten Veränderungen dürfte entweder auf mechanisches Einreiben von Spuren Alttuberkulin, das sich trotz sofortiger Bedeckung mit Watte nicht vollständig vermeiden ließ, zurückzuführen sein oder es wäre eventuell auch an eine Verschleppung des Tuberkulins auf dem Wege der Strukturspalten zu denken, wogegen uns die erstangeführte Annahme aber als wahrscheinlicher erscheint.

Die Erklärung unserer Hautbefunde, das Wiederaufflammen von bereits rückgebildeten Pirquet-Reaktionen sowie das Fehlen von Erscheinungen an der letztgesetzten Pirquetschen Papel glauben wir im folgenden zu finden:

Eine stärkere tuberkulöse Entzündung hinterläßt nach den Untersuchungen von Pirquet eine Akkumulation von Antikörpern. Es entsteht daher eine starke entzündliche Reaktion, wenn neuerlich Tuberkulin, sei es nun direkt kutan oder indirekt auf dem Blut- oder Lymphwege auf diese Hautstellen trifft. Wenn jedoch der Prozeß noch nicht rückgebildet, sondern in vollem Entzündungsstadium sich findet, so ist anzunehmen, daß noch eine Bindung zwischen Antikörper und Antigen statthat, daher neuerlich eingeführtes Antigen zu keiner entzündlichen Herdreaktion führen kann. Dasselbe Verhalten konnte von Koch und Schiller bei der direkten kutanen Einführung von Tuberkulin in



die noch entzündeten Pirquet-Reaktionen nachgewiesen werden.

In diesem Sinne erklären nun unsere Befunde das Fehlen der Herdreaktion in gewissen Fällen von sicherer Tuberkulose trotz entsprechender Dosierung. Es ist also die noch in der Akme befindliche Entzündung für das Ausbleiben der Herdreaktion verantwortlich zu machen, worauf auch teilweise Jadassohn hinweist, indem er behauptet, daß bei ganz frischen tuberkulösen Prozessen Herdreaktion oft fehlt.

Literatur.

Doutrelepont. Zur Behandlung des Lupus vulgaris. Archiv für Dermat. u. Syph. Bd. C. p. 191. 1910. — Derselbe. Deutsche medizin. Woch. 1910. Nr. 25. p. 1179. — Jadassohn. Die Tuberkulose der Haut. Handbuch der Hautkrankheiten. Mraček. Bd. IV. T. I. 1907. — Derselbe. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1912. — Klingmüller, V. Zur Wirkung abgetöteter Tuberkelbazillen und der Toxine von Tuberkelbazillen. Berl. klin. Woch. 1903. Nr. 34. — Derselbe. Beiträge zur Tuberkulose der Haut. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. LXIX. 1904. — Koch, H. und Schiller, W. Über die Reaktionsfähigkeit tuberkulöser Hautstellen auf Tuberkulin. Zeitschr. f. Kinderheilkunde. Bd. XI. H. 2. p. 133. 1914. — Lewandowsky. Über Hautimmunität bei Tuberkulose. Verhandlungen d. deutschen dermat. Ges. XI. Kongreß. II. Sitzung. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. CXIX. I. p. 103. — Neisser. Deutsche medizin. Woch. 1910. Nr. 25. p. 1174. — Derselbe. Berl. klin. Woch. 1909. Nr. 33. p. 1174. — Zieler, K. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der „toxischen" Tuberkulosen der Haut. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CII. Heft 1. p. 37. — Derselbe. Hauttuberkulose und Tuberkulide. Prakt. Ergebnisse auf dem Gebiete der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Jesionek. III. Jahrgang. 1914.



Aus der Klinik für Syphilidologie und Dermatologie in Wien.
(Vorstand: Hofrat Prof. Finger.)

Über chronische Diphtherie der Haut und Schleimhaut.

Von Priv.-Doz. Dr. **J. Kyrle**,
Assistent der Klinik.

Hauterscheinungen durch den Löfflerschen Diphtheriebazillus hervorgerufen, gehören nicht gerade zu den Seltenheiten. In der Literatur findet sich eine ganze Reihe diesbezüglicher, gut beobachteter Fälle mitgeteilt. Durchwegs handelt es sich hiebei um akut verlaufende Prozesse, um Ulzerationen an der Haut, die durch stark entzündliche Erscheinungen ausgezeichnet, insbesondere durch das Vorhandensein von meist ziemlich fest haftenden, grauweißlichen diphtherischen Belegen am Boden der Geschwüre charakterisiert erscheinen. Die Form der Ulzerationen, ihre Größe und Begrenzung kann verschieden sein, das hängt zum Teil ab von ihrem Sitz und nicht zum wenigsten von äußeren Umständen, die für das Zustandekommen und für die Entwicklung des Prozesses maßgebend waren. In allen jenen Fällen beispielsweise, wo es sich um sogenannte „Wunddiphtherie" handelt, d. h. wo Verletzungen und Wunden irgendwelcher Art sekundär durch den Löfflerschen Bazillus infiziert wurden — Fälle wie sie C. Brunner,[1]) R. Abel,[2]) Schottmüller,[3]) A. W. K. Müller[4]) und andere beschreiben — wird natürlich die Form, Größe und Begrenzung des Ulkus hauptsächlich durch die Gestalt des primären Prozesses bestimmt; wo es sich hingegen um „primäre" Hautdiphtherie oder, wie sie auch genannt wird, „Inokulationsdiphtherie" handelt, wird die Form des Ulkus

¹) Berliner klinische Wochenschrift. 1893. Nr. 22.
²) Dtsch. mediz. Wochenschrift. 1894. p. 548.
³) Dtsch. mediz. Wochenschrift. 1895. Nr. 17.
⁴) Dtsch. mediz. Wochenschrift. 1899. Nr. 6.



in der Hauptsache sicherlich von der Art der Infiltratbildung, kurz von der spezifischen Gewebsreaktion auf das Eindringen des Virus in die Haut abhängen und daher für alle derartigen Fälle ziemlich übereinstimmend sein. Tatsächlich schildern auch die Beobachter von „primärer" Hautdiphtherie im Gegensatz zu den Fällen von „Wunddiphtherie" das Aussehen der Ulzerationen meist ziemlich gleichartig.

A. Schucht[1]) beispielsweise, der drei Fälle von Inokulationsdiphtherie beobachten konnte — alle drei bei Kindern in der Umgebung des Genitales — beschreibt die Affektion als ziemlich tiefgreifende Ulzerationen, die in ihrer Form etwas unregelmäßig konfiguriert waren und deutliches peripherisches Wachstum zeigten. Die Ränder der Geschwüre waren infiltriert, polyzyklisch geformt und im ganzen stark entzündlich gerötet; der Geschwürsgrund war mit fest haftenden diphtheritischen Belegen bedeckt. In den Beobachtungen von Leick[2]), Schwab[3]) u. a. zeigten die Ulzerationen klinisch dasselbe Aussehen.

Man kann demnach sagen, das klinische Bild der Hautdiphtherie, wie es bisher beobachtet und beschrieben wurde, wird hauptsächlich durch zwei Merkmale bestimmt: durch den akut entzündlichen Charakter der Ulzeration und durch die diphtheritisch-nekrotischen Belege am Geschwürsgrund. Die Form der Geschwürsbegrenzung, der Charakter der Ränder der Ulzeration, Momente, die den ulzerativen Prozessen sonst mit ihre Eigenart verleihen, scheinen hier doch nicht mit jener Konstanz entwickelt zu sein, daß man daraus völlig sichere diagnostische Anhaltspunkte ableiten könnte.

Für die klinische Diagnose der akuten Hautdiphtherie kommen nun meist als unterstützende Momente noch zwei Tatsachen in Betracht: Einmal Störungen des Allgemeinbefindens, vor allem Fieber; Baginsky[4]) beispielsweise erwähnt diesbezüglich in seiner Zusammenstellung, daß die Allgemeinerscheinungen bei Hautdiphtherie ganz übereinstimmend mit jenen bei Rachendiphtherie seien. In den

[1]) Archiv für Dermatologie und Syphilis Bd. LXXXV.

[2]) Dtsch. mediz. Wochenschrift. 1900. Nr. 12.

[3]) Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. LXVIII.

[4]) Notnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Bd. I.

Fällen von Schucht, bei welchen das Allgemeinbefinden im ganzen als wenig beeinträchtigt bezeichnet wird, erreichte die Temperatur immerhin auch Werte bis 37·9°. Fieber gehört demnach sicher mit zu den typischen Begleitsymptomen.

Das zweite unterstützende Moment ist in dem häufig gleichzeitigen Bestehen von Rachendiphtherie gegeben, ich sage ausdrücklich „häufig" und nicht „immer". Denn es sind Fälle bekannt, wo Pharynx und Larynx völlig frei waren (bspw. Leick, Schucht). Diese Fälle wären eigentlich als Vertreter der echten primären Hautdiphtherie anzusehen. Nebenbei sei hier erwähnt, daß gelegentlich auch einmal der Rachen klinisch völlig normal erscheinen kann, und daß bakteriologisch doch Löfflersche Bazillen gefunden werden, die sich im Tierexperiment als virulent erweisen (Fall Schottmüller). In der Mehrzahl der Fälle aber ist, wie aus der Literatur hervorgeht, die manifeste Rachendiphtherie das erste, die Übertragung des Virus von dort auf die Haut das sekundäre Ereignis.

Als weiteres unterstützendes Moment für die Diagnose kommt eventuell auch noch der Sitz des Ulkus in Betracht; wir kennen ja als Lieblingsstelle der diphtheritischen Ulzera die Genital- und Perigenitalgegend. Gerade an diesen Stellen finden sich gerne, insbesonders bei Kindern, die wohl überhaupt in der Mehrzahl der Fälle die Träger der Affektion darstellen, kleine Exkoriationen und Schrunden, in welche beim Kratzen das Virus eingerieben werden kann. Gelegentlich kann man also aus dem Sitz einer solchen Ulzeration, beispielsweise an der Vulva (Vulva-Diphtherie), bei sonst zutreffenden klinischen Momenten in der Ansicht, daß eine Hautdiphtherie vorliegt, wesentlich bestärkt werden.

Der letzte und unbedingt erforderliche Beweis für die Diagnose liegt selbstverständlich einzig und allein in dem positiven bakteriologischen Befund. Mögen die Fälle klinisch noch so überzeugend sein, wenn sie bakteriologisch nicht erschöpfend durchgearbeitet und einwandfrei positiv befunden worden sind, haben sie nicht den Anspruch, als Hautdiphtherie bezeichnet zu werden. Dabei ist der bak-



teriologische Deckglasbefund allein bekanntlich zu wenig — die Differenzierung zwischen Diphtherie und Pseudodiphtherie ist so mit Sicherheit nicht zu treffen, auch bezüglich der Frage, ob nicht etwa nur saprophytisches Virus vorliege, ist daraus nichts sicheres zu entnehmen u. dgl. m. Der Löfflersche Bazillus muß, soll die Untersuchung vollständig sein, aus dem Affekt in Reinkultur dargestellt und seine Virulenz im Tierexperiment erwiesen werden. Diese Forderungen, welche für die sichere Diagnose jeder Rachendiphtherie aufgestellt sind und im klinischen Betriebe ganz allgemein eingehalten werden, müssen selbstverständlich auch für die Diagnose der Hautdiphtherie strikte gefordert und gegebenen Falles erfüllt werden.

Was die Prognose und Therapie der akuten Hautdiphtherie anlangt, so wird erstere durchwegs als gut bezeichnet. Die Ulzerationen zeigen stets nur geringe Wachstumtendenz, es kommt daher nicht zu übermäßig großen Substanzverlusten und entsprechend denselben zu bleibenden größeren Narbenzügen. Auch die Tiefe der Geschwüre ist meist keine beträchtliche. Wenn in einem Falle gleichzeitig Rachendiphtherie vorliegt, wird die Prognose des Falles natürlich mit von dieser bestimmt. Sekundäre Komplikationen können gelegentlich bei primärer Hautdiphtherie ebenso eintreten als bei Rachendiphtherie (Schädigung des Herzmuskels, septische Zustände etc.). In diesen Fällen hängt die Prognose natürlich von den Allgemeinsymptomen ab. Die Hauterscheinungen an und für sich aber zeigen durchaus glatten Verlauf.

Bezüglich des Erfolges der Serumtherapie scheinen sich, soweit aus der Literatur ersichtlich, die Fälle nicht ganz gleich zu verhalten. Einzelne Fälle (beispielsweise in den Beobachtungen von Schucht) reagierten auf Antitoxin gar nicht, andere Autoren (Leick, Müller) berichten über sehr prompte Beeinflussung der Krankheitsherde durch dasselbe; Leick beispielsweise gibt an, daß in seinem Fall (Diphtherie der Vulva ohne Rachendiphtherie) der Prozeß 14—20 Tage nach der Seruminjektion ausgeheilt war.



Im vorhergehenden wurde das, was über Hautdiphtherie bekannt ist, kurz resümierend zusammengefaßt. Es geht daraus hervor, daß die klinischen Erscheinungen, die der Löfflersche Bazillus bei seinem Eindringen in das Integument hervorzurufen vermag, wiederholt sicher beobachtet wurden und daß daher ganz bestimmte Vorstellungen über diesen Hautprozeß zurecht bestehen. Aus den mannigfachen Symptomen, die dem Krankheitsbild seine Eigenart verleihen, ist ein Umstand als besonders auffällig hervorzuheben, nämlich, daß es sich in allen Beobachtungen von Hautdiphtherie um akut entzündlich verlaufende, mit Ulzeration der Haut einhergehende Prozesse gehandelt hat, während Angaben über chronisch verlaufende Hautdiphtherie bisher gänzlich fehlen. Man wird durch diese Tatsache zunächst fast zur Vorstellung gedrängt, daß chronische Diphtherie der Haut wahrscheinlich überhaupt nicht vorkommt, daß der Löfflersche Bazillus, wenn er in die äußere Decke eindringt, eben stets nur akut entzündliche Reaktionen auszulösen vermag. Als Analogon hiezu wäre ja schließlich die in weitaus den meisten Fällen gleichfalls als akuter Prozeß verlaufende Rachendiphtherie heranzuziehen, — das oft lange Persistieren von virulentem Bazillenmaterial nach absolvierter Diphtherie des Rachens auf der Schleimhaut desselben findet in der Eigenart des Bodens seine Erklärung und läßt es deshalb nicht merkwürdig erscheinen, daß auf der Haut nicht auch Ähnliches zu beobachten ist.

Andererseits wäre aber auch zu überlegen, ob nicht doch gelegentlich Diphtherie der Haut unter dem Bild eines chronischen Prozesses in Erscheinung tritt, unter Symptomen, die von dem, was wir gewöhnlich mit dem Begriff der Hautdiphtherie klinisch verbinden, so sehr abweichen, daß zunächst an einen Zusammenhang mit dieser Krankheitsursache gar nicht gedacht werden kann. Bei dem wahrscheinlich an und für sich recht seltenen Vorkommen solcher Prozesse könnte es dann nicht sehr wundernehmen, daß diesbezüglich überhaupt nichts Näheres bekannt ist.



Es wären solche Fälle eben bisher vielleicht übersehen oder nicht richtig gedeutet worden. Zu dieser Annahme werde ich nicht zum geringsten durch Erfahrungen gedrängt, die ich selbst gelegentlich der Beobachtung des im späteren mitzuteilenden Falles machen konnte. Auch hier lagen die Verhältnisse so, daß beim ersten Ansehen niemand an chronische Diphtherie der Haut denken konnte. Es handelte sich bei dieser Beobachtung, wie gleich vorweggenommen sei, um einen Patienten, der durch viele Monate mit seinen Hauterscheinungen in spital- und fachärztlicher Behandlung gestanden und nach allen möglichen Richtungen untersucht und behandelt worden war. Klinisch bestand von Seite der Hauterscheinungen auch nicht die geringste Ähnlichkeit mit dem, was wir bei Diphtherie der Haut, entsprechend den Symptomen, wie sie oben zusammengefaßt wurden, zu erwarten hätten; es fehlten vor allem völlig die akut entzündlichen Ulzerationen, dafür fand sich ein wucherndes Granulationsgewebe, ähnlich wie wir dies vielleicht bei tiefer Trichophytie oder bei vegetierender Staphylodermie zu sehen gewohnt sind. Der Verlauf der Erkrankung war ohne jeder Allgemeinstörung, insbesondere ohne Fieber, die Erscheinung an den Tonsillen hatte nichts für Rachendiphtherie charakteristisches an sich, kurz es war zunächst absolut kein Anhaltspunkt für die Annahme gegeben, daß hier der Löfflersche Bazillus als Ursache für den Haut- und Schleimhautprozeß in Betracht käme. Erst das sorgfältige Studium der Deckgläser und die kulturellen Ergebnisse mit anschließendem positivem Tierexperiment klärten den Fall auf. Dieses Ergebnis ist aber, wie jedes ähnliche bis zu einem gewissen Grad doch als Zufall zu bezeichnen, hätte die Untersuchung eventuell nicht so eindeutige Resultate erbracht, so wäre der Fall wahrscheinlich in seiner wirklichen Ätiologie nicht richtig erkannt worden, wie es wohl schon manchem derartigen Kasus ergangen sein mag.

Nun zur Schilderung der Krankengeschichte des Falles. Am 9./XII. 1916 wurde der 37jährige Feuerwerker J. P. in die Klinik aufgenommen. Aus der Anamnese des Kranken ist folgendes bemerkenswert: P. ist im September 1914 zum Militär eingerückt und war bis Mai 1916 mit Aus-

nahme einer Nebenhodenentzündung im Jahre 1915 völlig gesund und an der Front. Im Mai 1916 sollen am behaarten Kopf zwei bis taubeneigroße Geschwüre entstanden sein, die bis zum August 1916 eigentlich ohne jeder besonderen Therapie abgeheilt waren. Ziemlich gleichzeitig soll sich an der Oberlippe ein Ulkus gebildet haben, das intensiv schmerzte. Ende Juni sind auch am Naseneingang beiderseits Geschwüre aufgetreten, desgleichen an beiden Tonsillen. Der Patient wurde als luesverdächtig in ein Spital abgegeben und bekam dort 10 Quecksilbereinreibungen und Jodkali verordnet. Wassermann war immer negativ. Schließlich wurde der Patient ungeheilt, angeblich mit der Diagnose Impetigo aus der Spitalsbehandlung entlassen und privatärztlich weiter antiluetisch behandelt (Hg-Injektionen und 3 Salvarsan-intravenös). Kein Erfolg. Pat. kam nun wieder in spitalsärztliche Behandlung und hier wurde auf Grund bakteriologischer Deckglasuntersuchung der Verdacht ausgesprochen, daß es sich eventuell um chronischen Rotz handeln könnte. Der Umstand, daß Pat. seinerzeit mit rotzkranken Pferden zu tun hatte, unterstützte selbstverständlich diese Annahme. Auf Grund dieses Verdachtes wurde Pat. dem Infektionsspital überwiesen und dort hatte ich nun Gelegenheit, den Kranken zum ersten Male konsiliariter zu sehen. Die genauere bakteriologische Untersuchung hatte bald ergeben, daß Rotz mit Sicherheit auszuschließen sei, was sonst ätiologisch in Betracht komme, war allerdings nicht sogleich festzustellen. Erst das eingehendere bakteriologische Studium brachte den endgültigen Entscheid, daß es sich um Diphtherie der Haut handle. Am 9./XII. wurde der Kranke an die Klinik transferiert; bei seiner Aufnahme war folgender Krankheitszustand festzustellen:

Im Bereiche der Oberlippe bis knapp unter die Nasenwurzel reichend fand sich ein ungefähr kronenstückgroßer, durch üppige Epithelproliferationen und Krustenauflagerungen ausgezeichneter Krankheitsherd (Abbild. 1). Derselbe ist scharf umschrieben, zieht mit seinem untersten Rand bis in das Lippenrot hinein und fühlt sich bei der Palpation als weiches, matsches Infiltrat an. Ein entzündlicher Rand um den Herd ist nicht festzustellen. Die Oberfläche dieser Plaque hat deutlich warzige Beschaffenheit; es finden sich dortselbst weiche, an der Unterlage wenig fest haftende Epithelmassen untermischt mit schmutzigen gelbbraunen Krusten, die vielfach geradezu impetiginösen Charakter besitzen. Hebt man solche Krusten, die mit den Haarstümpfen meist recht innig verbacken sind ab, so zeigt sich der Grund des Herdes aus frisch roten, warzigen Granulationen bestehend, die leicht bluten. Die Begrenzung des Herdes ist nicht streng kreisrund, sondern der Rand erscheint leicht gebuchtet; es macht ganz den Eindruck, daß hier ein peripheres Wachstum stattgefunden hat.

Außer dieser Stelle zeigt auch noch der Naseneingang beiderseits Veränderungen und zwar ganz gleichartige, wie sie eben beschrieben wurden. An den Innenflächen beider Nasenflügel bis weit in das Innere der Nase hinein, nach außen zu nicht über die Haut-Schleimhautgrenze



reichend, sowie am Boden des Naseneingangs und entsprechend den beiden Flächen des Septums sieht man warzige, dunkelrot gefärbte, mit Krusten, Borken und zum Teil auch mächtigeren Epithelmassen bedeckte Exkreszenzen, die so reichlich produziert sind, daß dadurch eine wesentliche Verengerung des Naseneingangs zustande kommt. Bei der Palpation erweisen sich auch diese Effloreszenzen als weiche Granulationen, die sehr leicht zum Bluten kommen.

An der behaarten Kopfhaut finden sich entsprechend dem rechten Scheitelbein zwei kaum zehnhellergroße Narben.

Die Tonsillen fallen zunächst durch ihre Größe und durch ihre unebene Oberfläche auf, sie springen als breite Knoten gegen die Rachenhöhle vor und sind durch tiefe Krypten und Lakunen ausgezeichnet; im ganzen sind sie wenig entzündlich verändert, vor allem tragen sie keine diphtheritischen Membranen. An zahlreichen Stellen u. zw. meist nicht entsprechend den Höhlungen, sondern den vorspringenden Tonsillarpartien findet man kleine, scharf randig begrenzte, oft wie mit dem Locheisen ausgestanzte, nicht zu tief greifende Substanzverluste, die entzündliche Ränder zeigen und im Zentrum nekrotischen Beleg erkennen lassen. Neben diesen Veränderungen finden sich an der Tonsillaroberfläche in nicht zu geringer Zahl kleine, weißliche Flecke, die gewiß nichts anderes sind als Narben nach solch' abgelaufenen Ulzerationen (Abbildung 2). Auf beiden Gaumenböden sieht man gleichfalls ganz gleichartige Ulzerationen, wie sie an den Tonsillen beschrieben wurden, zerstreut liegen. Die Uvula erscheint in ihrer ganzen Zirkumferenz wie angenagt, es sind aber hier nicht mehr Ulzerationen, sondern nur die Narben nach solchen festzustellen.

Der Lymphdrüsenapparat erwies sich bei der Palpation bis auf eine vergrößerte Submaxillardrüse linkerseits normal. Fieber bestand bei der Aufnahme nicht, den Angaben des Patienten gemäß hätte er überhaupt während der ganzen Erkrankungszeit immer normale Temperatur gehabt. Allgemeinstörungen irgendwelcher Art waren nicht festzustellen. Das Einzige, worüber Pat. klagte, war eine geringe Schmerzhaftigkeit beim Schlucken.

Uberblicken wir die Krankheitserscheinungen, die uns in diesem Falle entgegengetreten sind, so ist zunächst festzustellen, daß wir es mit etwas klinisch ganz Ungewöhnlichem zu tun haben. Alle jene Prozesse, an die man beim ersten Ansehen differential-diagnostisch denken muß, bieten mit dem vorliegenden Fall eigentlich wenig Übereinstimmendes. Was zunächst die Annahme betrifft, daß es sich um einen luetischen Prozeß handeln könnte, so spricht, was die Hauterscheinungen anlangt, schon der Umstand dagegen, daß wir hier kein derbes, sondern ein weichesmatsches Infiltrat an der Oberlippe vor uns haben. Auch



die Farbe des Affektes ist nicht jene, wie wir sie bei korymbiformen luetischen Hautmanifestationen gewohnt sind. Die Veränderungen am Naseneingang lassen sich gleichfalls nicht mit Lues identifizieren; auch hier liegen ganz weiche, leicht blutende Granulationen vor, nirgends braunrote, derber konsistente Infiltrate. Die Veränderungen an den Tonsillen, an den Gaumenbögen und an der Uvula ließen vielleicht noch am meisten daran denken, daß ein luetischer Prozeß vorliege — diese Erscheinungen waren es ja gewiß auch, welche die wiederholt eingeleitete antiluetische Therapie begründet hatten. Bei genauem Zusehen zeigten sich aber doch wesentliche Unterschiede gegenüber luetischen Plaques; es fehlten auch hier wieder überall die Infiltrate, der braunrote Saum an der Peripherie und die charakteristischen diphtheroiden Belege. Die Ulzerationen hatten vielfach einen ausgezackten Rand, gelegentlich erschienen sie wie mit dem Locheisen ausgestanzt und trugen alle Charaktere des akut entzündlichen an sich — Momente, die wir bei luetischen Veränderungen an den Tonsillen vermissen. Die negative Wassermann-Reaktion unterstützte natürlich die Annahme, daß Lues hier nicht in Betracht komme.

In zweiter Linie war differential diagnostisch hinsichtlich Tuberkulose zu entscheiden. Gegen die verrukös-lupöse Natur der Affekte an der Oberlippe und am Naseneingang sprach die Farbe, der Charakter der Infiltration und vor allem der Mangel jedweder Primär-Knötchen-Entwicklung. Auch den Erscheinungen im Hals fehlten die distinkten Knötcheneinlagerungen der Schleimhaut, was natürlich sogleich gegen die Vermutung einer tuberkulösen Schleimhautaffektion vorzubringen war.

Drittens war daran zu denken, ob es sich im Bereich der Oberlippe nicht um einen Herd von tiefer Trichophytie oder vegetierender Staphylodermie handeln könnte; erstere Annahme hatte zweifellos eine gewisse Berechtigung. Allerdings waren damit die Vegetationen am Naseneingang, an der Schleimhaut der Nase und natürlich auch die Erscheinungen im Rachen völlig unvereinbar. Man hätte mit einer

solchen Vorstellung fast die Annahme verbinden müssen, daß der Herd an der Lippe mit den Erscheinungen in der Nase und im Rachen nichts zu tun habe, was aber von vornherein als sehr gekünstelt hätte erscheinen müssen. Bezüglich der Vermutungsdiagnose „vegetierende Staphylodermie“ lagen die Verhältnisse nicht viel anders — kurz es war aus dem klinischen Verhalten eigentlich nach keiner Richtung hin ein positiver sicherer Entscheid zu treffen, um was es sich hier eigentlich handeln sollte.

Daß chronische Diphtherie der Haut vorliegt, wurde erst auf Grund des bakteriologischen Studiums festgestellt. In den Deckglaspräparaten, die aus Reizserum und Wundsekret hergestellt worden waren, zeigten sich zunächst neben reichlichen Staphylokokken gramfeste Bazillen mit Polkörnerbildung.[1]) In den Kulturen erwiesen sich die Staphylokokken als Staphylococcus aureus, die grampositiven Bazillen auf Löfflerschem Nährboden und im Bouillon (sie bildeten hier deutlich Säure, bekanntlich ein verläßliches differentialdiagnostisches Moment gegenüber Pseudo-Diphtherie) als typische Diphtherie. Mit Kulturaufschwemmung an Meerschweinchen in der gewöhnlichen Weise angestellte Tierexperimente erwiesen den Stamm als für das Tier im hohen Grade pathogen.

M.-Schw. 1. 425 *g* schwer, bekam am 13./XII. 2 *cm*³ einer 32 Stunden alten Bouillonkultur Aufschwemmung subkutan. Tod des Tieres nach 18 St. Sektionsbefund: Typisch für Diphtherie.

M.-Schw. 2. 400 *g* schwer, bekam am 13./XII. dieselbe Dosis derselben Aufschwemmung und zugleich 0·40 *cm*³ eines hochwertigen Diphtherie-Heilserums. Das Tier zeigte keinerlei Erkrankung und wurde 3 Wochen später für andere Zwecke verwendet.

Aus den Granulationen der Nase, sowie aus den Affekten an den Tonsillen waren in gleicher Weise Bazillen in Reinkultur darstellbar, die sich morphologisch völlig übereinstimmend erwiesen mit dem eben erwähnten Stamm.

Es kann demnach auf Grund des bakteriologisch-experimentell erhobenen Befundes absolut kein Zweifel bestehen, daß sich in den

[1]) Die Untersuchungen wurden zum größten Teil in der Prosektur des Infektionsspitales ausgeführt. Ich bin Herrn Doz. Verocay für diese Arbeiten zu großem Danke verpflichtet.

Krankheitsmanifestationen bei unserem Patienten übereinstimmend Diphtheriebazillen fanden, die schon durch ihre Tierpathogenität beweisen, daß sie nicht als einfache Saprophyten, als zufällige Vorkommnisse, angesehen werden können, sondern daß sie für das Zustandekommen der Affektion von ausschlaggebender Bedeutung gewesen sein werden.

Daß in den Deckgläserpräparaten und in den Kulturen aus dem Hauptherd auch Staphylokokken nachzuweisen waren, kann wohl nicht wundernehmen; der Staphylococcus aureus gehört ja zu den gewöhnlichen Saprophyten unserer Haut und dort, wo Erosionen, Ulzerationen und impetiginöse Krusten auf solchen vorkommen, fehlt er wohl fast überhaupt nie. Ihm irgend einen aktiven Anteil an dem primären Zustande der Hauterkrankung in unserem Falle zuzuschreiben, würde, wie ich glaube, durchaus verfehlt sein. Daß gewisse sekundäre Veränderungen des Krankheitsherdes, etwa die Bildung der eitrigen Belege, das Zustandekommen der impetiginösen Krusten und der vegetierende Charakter des Affektes auf ihn zu beziehen seien, läßt sich nicht von der Hand weisen, ja erscheint eigentlich als ziemlich wahrscheinlich.

Aber den hauptsächlichsten Anteil an dem Prozesse trägt sicher nicht der Staphylococcus aureus — das Primäre des Prozesses ist einzig und allein auf Rechnung des Diphtherie-Bazillus zu setzen. Dies geht außer aus den erwähnten überzeugenden Experimenten auch noch aus den Befunden hervor, welche bei der histologischen Untersuchung des Herdes der Oberlippe erhoben werden konnten. Es fanden sich nämlich in der Tiefe des Gewebes, entsprechend der Infiltrationszone, Bazillen, die ob ihrer Polfärbung und ihrer Grampositivität wohl nur als dasselbe Virus angesprochen werden können, das sich bei der Kultivierung aus dem Herd ergeben hat, nämlich als Diphtheriebazillen.

Das histologische Bild des Hautherdes zeigt neben diesem bakteriologischen Befund übrigens im ganzen eine



interessante anatomische Struktur, die ich hier kurz mitteilen möchte:

Im Bereiche des Epithels finden sich die gewöhnlichen Veränderungen, wie wir sie bei wuchernden Granulationen sonst antreffen: Verbreitetes Epithel, vielfach im Zustande parakeratotischer Verhornung, oftmals recht tief in die Kutis vordringende Retezapfen. Die Epidermis erscheint im ganzen ödematös (Spongiose), gar nicht selten sieht man eingewanderte Lymphozyten zwischen den Epidermiszellen liegen. An Stellen, wo die Epidermis fehlt, deckt Detritusmasse die Kutis, vielfach sieht man in ihr noch Reste im Zugrundegehen begriffenen Epithels eingesprengt.

Das Bindegewebe erscheint in der ganzen Erstreckung bis tief in die Subkutis von Infiltratmassen besetzt; die Intensität der Infiltratbildung ist nicht an allen Stellen dieselbe, es besteht mithin keine diffus gleichmäßige Ansammlung der Zellen, sondern nur eine herdweise Gruppierung derselben mit stellenweiser Aussparung von Bindegewebe. Besonders mächtig sind die Zellanhäufungen entsprechend dem Follikelapparat angeordnet.

Dort, wo breite Epithelzapfen in das Infiltrat hineinragen, sieht man gar nicht selten, wie das Epithel, zum größten Teil schon in Nekrose begriffen, von Infiltrat- und Eiterzellen überschwemmt, ja von ihnen geradezu substituiert wird. Es kommt so stellenweise in der Kutis zu Bildungen, die man als „epidermoidale Abszeßchen" bezeichnen kann.

Alle bisher beschriebenen Veränderungen haben nichts besonderes an sich; — was nun hauptsächlich bemerkenswert erscheint, ist die Qualität der Infiltrate. Es finden sich nämlich, um es gleich zu sagen, fast ausschließlich Plasmazellen. Man kann hier im vollen Sinne des Wortes von einem Plasmom sprechen. (Abbildung 3.) Die gewöhnlichen kleinen Rundzellen sind außerordentlich selten, ebenso die größeren Lymphozyten. Das Bild ist, wie schon bemerkt, durchaus beherrscht von den Plasmazellen. Oftmals bilden dieselben förmliche Mäntel um die Gefäße, oftmals aber wieder liegen sie abseits von diesen zu größeren, unregelmäßigen Komplexen angehäuft.

Die Lymphspalten sind im Bereiche der Infiltrate vielfach recht weit, auch die Venen zeigen abschnittsweise eine deutliche Dilatation. Das Bindegewebe erweckt an manchen Abschnitten, wo es zwischen den Infiltraten frei zutage liegt, den Eindruck des derbfaserigen, als wenn hier schon Umwandlungen im Sinne der Induration stattgefunden hätten.

Bezüglich der Lage der Diphtheriebazillen im Gewebe wäre noch zu bemerken, daß dieselben durchwegs nicht zu größeren Häufchen gruppiert sind, sondern sich meist vereinzelt oder nur in wenigen Exemplaren nebeneinander finden. (Fig. 4.) In den tieferen Schichten der Kutis sind sie aber ebenso anzutreffen, wie in den oberflächlichen. Dort wo Detritusmassen im Schnitte getroffen sind, finden sich in den Gram-Weigert-Präparaten entsprechend diesen Partien selbstverständlich reichlich grampositive Kokken, die wohl dem Staphylococcus aureus entsprechen, der in der Kultur, wie früher erwähnt, angegangen ist.



Was nun den weiteren Verlauf der Erkrankung anlangt, so ist diesbezüglich folgendes zu berichten: Bald nach der Aufnahme in die Klinik stellte sich beim Patienten vorübergehend Fieber ein (20.—22./XII.). Es kam zu einer Kontinua von 39°; während dieser Attacke nahm die Schmerzhaftigkeit im Rachen und in der Nase zu, die entzündlichen Erscheinungen an den Tonsillen waren zweifellos hochgradiger, auch grauweißliche Belege an den Ulzerationen traten deutlich hervor. Aus der Nase wurde Sekret abgesondert, das blutig-eitrig verfärbt war. In den Deckglaspräparaten hievon waren grampositive Bazillen mit Polkörnerbildung. Diese Attacke dauerte, wie schon bemerkt, nur zwei Tage, dann traten wieder normale Temperaturen auf; die akut entzündlichen Erscheinungen verloren sich rasch.

Am 23./XII. wurden dem Kranken 4500 Antitoxin-Einheiten intramuskulär injiziert. Temperatursteigerungen an den zwei folgenden Tagen bis Maximum 38·8°. Allgemeinbefinden durchaus ungestört. Am 25./XII. wurden noch 3500 Einheiten nachgegeben und reaktionslos vertragen. Eine Einwirkung auf die Krankheitserscheinungen war nicht festzustellen; es hatte zwar ein paar Tage hindurch fast den Eindruck gemacht, als wenn die Vernarbung des Herdes an der Lippe beschleunigt würde — de facto war nach ca. 14 Tagen der Prozeß im allgemeinen so, wie vor der Injektion. Auch die lokale Applikation von Diphtherieserum mittels Nasentampons und Bäuschchen auf den Herd der Oberlippe führten zu keiner Besserung.

Ende Januar wurde versucht, mittels intramuskulärer Milchinjektion (3 Injektionen von 8, bzw. 2 × 10 *ccm*) eine Abheilung zu erzielen. Pat. reagierte auf die Milcheinverleibung mit Temperaturen bis 38·6°. Ein Einfluß auf die Krankheitsmanifestationen war nicht festzustellen. Jetzt wurde nun ausschließlich zur Lokaltherapie übergegangen, u. zw. zur Verätzung der Herde mit dem Lapisstift. Unter wiederholten solchen Maßnahmen gingen die Erscheinungen an der Oberlippe und im Naseneingange wesentlich zurück. An den Tonsillen war der Prozeß viel hartnäckiger, hier wurde täglich abwechselnd mit Jodtinktur und 10%iger Arg. nitr.-Lösung gepinselt. Die Ulzerationen zeigten eine nur sehr langsame Vernarbung. Am 21./III. wird der Patient gebessert entlassen.

Fragen wir uns, das Klinische des Falles überblickend, wodurch das Eigenartige und Ungewöhnliche desselben bedingt ist, so müssen wir sagen, wohl einzig und allein durch die abnorme Reaktion des Organismus auf das Eindringen des Löfflerschen Bazillus. Rekonstruieren wir die Ereignisse, wie sie sich abgespielt haben dürften, so wird zuerst die Infektion der Tonsillen erfolgt sein. Schon hiebei hat aber der Organismus nicht in der gewöhnlichen Weise reagiert, es kam nicht zu stürmischen lokalen Veränderungen, wie sie sonst das Gewöhn-



liche sind, auch nicht zu irgendwelchen Allgemeinstörungen (kein Fieber), sondern es entwickelten sich an der Schleimhaut kleine Ulzerationen mit ungemein torpidem Verlauf und rezidivierendem Charakter. Von da aus wird die Übertragung auf die Haut der Oberlippe und der Nase stattgefunden haben, u. zw. entweder indirekt, etwa durch den Finger oder direkt durch Haften bazillenhältigen Rachen-Nasensekretes, wie es beim Reinigen der Nase gerade an den ergriffenen Hautpartien häufig vorkommt. Jedenfalls müssen wir in dem Sinne von einer „Inokulationsdiphtherie der Haut" sprechen. Die Reaktion der Haut auf das Eindringen des Virus war nun gewiß auch eine abnorme. Selbst angenommen, daß zunächst an der Eintrittspforte tatsächlich ein Ulkus entstanden war — laut Krankengeschichte hat der Prozeß mit einem „Geschwür" begonnen — das klinisch so ausgesehen hat, wie es bei der akuten Hautdiphtherie sonst der Fall ist, so kann der weitere Verlauf mit der Umbildung des Ulkus bis zur jetzigen Form und der lange Bestand desselben zweifellos nur auf eine ganz besondere Reaktion des Organismus bezogen werden. Übrigens erscheint es wenig wahrscheinlich, daß dem Affekt vom Beginn an der Charakter des stürmisch Entzündlichen angehaftet hat, viel wahrscheinlicher ist es, daß ein Inokulationsaffekt zustande gekommen ist, der vom Anfang an gegenüber dem gewöhnlichen Diphtherie-Ulkus der Haut wesentliche Differenzen gezeigt haben wird.

Ein besonders wichtiges Moment für die Annahme einer ungewöhnlichen Reaktion des Organismus liegt ja gewiß in dem völligen Fehlen irgendwelcher Allgemeinstörungen während der ganzen Zeit der Erkrankung. Daß bei dem Vorhandensein so virulenten Bakterienmateriales niemals Fieber zu konstatieren war, ist doch gewiß als recht auffällig und gar nicht übereinstimmend mit den Vorkommnissen sonst bei Diphtherie zu bezeichnen. Es macht fast den Eindruck, als wenn der Organismus hier seine Abwehrkräfte nicht recht zu mobilisieren imstande gewesen wäre, oder als wenn hiezu keine Nötigung vorgelegen wäre. Jedenfalls hängt damit zusammen, daß das ständige Begleitsymptom solcher Abwehrmaßnahmen, das Fieber, nicht zur Entwicklung gekommen ist.

Ob der zweitägige Fieberzustand, welcher einmal während des Aufenthaltes des Kranken in der Klinik aufgetreten war, ursächlich überhaupt auf den Diphtherieprozeß bezogen werden kann, ist mehr als fraglich. Es kann ganz gut möglich sein, daß derselbe mit der Diphtherie gar nichts zu tun hatte, sondern daß es sich um eine akzidentelle Angina gehandelt hat, die die Rötung und leichte Schwellung der Tonsillen bedingt hatte. Das so rasche Abfallen der Temperatur ohne jeder neuerlichen Wiederkehr drängt durchaus zu einer derartigen Vorstellung.

Überlegt man, daß die schweren Allgemeinsymptome bei Diphtherie durchwegs auf Rechnung der Toxinwirkung, auf die Überschwemmung des Organismus mit den Giftstoffen zu beziehen sind — die prompte Wirkung des Antitoxins hängt ja doch auch nur damit zusammen (Neutralisierung des Toxins) — so müssen wir für unseren Fall ableiten, daß entweder überhaupt kein Toxin gebildet wurde, mithin keines in den Organismus übertreten konnte, oder daß der Organismus von Haus so resistent gegen den Giftstoff gewesen ist, daß für denselben kein richtiger Angriffspunkt gegeben war (natürliche Immunität). Die erste Annahme hat das weniger Wahrscheinliche für sich; daß ein so virulenter Diphtherie-Stamm, wie er hier vorgelegen ist, völlig „atoxisch“ sein sollte, ist kaum anzunehmen; wir haben bisher wenigstens keine Kenntnisse darüber, daß Diphtheriebazillen im Gewebe zu proliferieren und dabei so nennenswerte Veränderungen zu erzeugen vermögen, ohne hiebei irgendwelches Toxin zu bilden. Es müßte dies ein Stamm sein, der völlig außerhalb der gewöhnlichen Diphtherieformen gelegen wäre. — Es liegt demnach näher zu glauben, daß Toxin zwar gebildet wurde, daß dasselbe aber im Organismus sogleich unschädlich gemacht werden konnte, daß demnach ein irgendwie wirksamer Überschuß desselben zu keiner Zeit der Erkrankung vorhanden war. — Mit dem Fehlen des Toxins im Organismus hängt gewiß auch das völlige Versagen der Antitoxin-Therapie hier zusammen. Es konnte von vornherein überhaupt gar nicht erwartet werden, daß damit irgend ein Effekt zu erzielen wäre.

Der lange Bestand des Hautprozesses mit der deutlich ausgesprochenen Tendenz der peripheren Verbreitung desselben kann auch als Beweis für die Auffassung herangezogen werden, daß die Haut nicht im vollen Maße ihre Abwehrkräfte einzusetzen vermochte — kurz es sprechen eigentlich eine ganze Reihe von Momenten sicher dafür, daß die ungewöhnlichen klinischen Symptome unseres Falles durch eine abnorme Gewebs- bzw. Organreaktion auf den stattgehabten Infekt veranlaßt worden sind. Damit ist implicite eigentlich auch schon gezeigt, daß für das Zustandekommen derartiger Manifestationen von Hautdiphtherie zunächst wohl stets ein ganz besonderer Boden wird vorhanden sein müssen, daß es in erster Linie gewiß nicht auf eigenartige Virulenzverhältnisse des Erregers oder auf sonstige Besonderheiten bei der Infektion ankommen wird, sondern auf das Terrain, das von dem Infekt betroffen wird. Wir hätten es demnach hier mit einer ganz spezifischen Reaktionsform der Haut auf den bakteriellen Insult zu tun.

Auf Grund solcher Auffassung muß weiterhin ange-

nommen werden, daß aus den gewöhnlichen Ulzerationsprozessen bei akuter Hautdiphtherie in der Regel wohl nicht jener Zustand hervorgehen wird, den wir hier vor uns hatten. Schließlich liegen ja in ihrer Art die Verhältnisse bei der akuten Hautdiphtherie punkto Gewebsreaktion gewiß ganz ähnlich, wie es gerade auseinandergesetzt wurde. Das Ulkus bei der akuten Hautdiphtherie muß gleichfalls als der Effekt einer Gewebsreaktion auf den bazillären Insult angesehen werden, u. zw. einer ganz bestimmten Reaktion, allerdings wahrscheinlich einer durchaus anderen, wie wir sie für unseren Fall postulieren müssen. In den weitaus meisten Fällen reagiert der Organismus eben mit akut entzündlichen Erscheinungen, u. zw. während des ganzen Bestandes der Erkrankung, bis das Gewebe endlich dem Infekt Herr geworden ist. Jener Typus der Reaktion, welcher vom Anfang an zur Entwicklung gekommen war, wird während des ganzen Verlaufes der Erkrankung eingehalten. Das scheint die Regel zu sein, dafür sprechen die oftmals beobachteten, ganz gleichartig ablaufenden Fälle von akuter Hautdiphtherie. Eine Umwandlung der akuten in die chronische Form wird in der Regel nicht erfolgen. Mit anderen Worten, jener Typus der Hautdiphtherie, wie er uns hier entgegengetreten ist, wird von Anfang an unter ganz besonderen Erscheinungen manifest werden, daß er einen jener ulzerativen Prozesse, wie sie bei der akuten Diphtherie der Haut das Gewöhnliche sind, zum Vorläufer hat, ist im hohen Grade unwahrscheinlich. In der Regel wird sich der Affekt bei der akuten Hautdiphtherie überhaupt nicht in jene Form umwandeln können, die hier beschrieben ist, sondern er wird als akutes Ulkus im relativ kurzen Verlaufe zur Ausheilung kommen.

An und für sich scheint die Diphtherie der Haut unter diesem chronischen Bilde sehr selten zu sein, die gewöhnliche Manifestation des Infektes ist zweifellos das akut entzündliche Geschwür.

Wollen wir noch kurz zusammenfassen, wodurch das Klinische derartiger Erscheinungen charakterisiert ist, so müssen wir auf Grund der vorliegenden Beobachtung sagen: es kommt zur Bildung vegetierender, vielfach mit verruköser Oberfläche ausgestatteter, weicher Infiltrate und Granulationen, die sehr leicht bluten und braunrote Farbe zeigen. Der Verlauf des Prozesses ist ungemein torpid, das Allgemeinbefinden des Trägers völlig ungestört, Serumbehandlung bringt keinen Erfolg.



Aus der Königlichen Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Frankfurt a. M.
(Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Karl Herxheimer.)

Zur Therapie der Parapsoriasis (Brocq).

Von **Arthur Weinmann**.

Mit zu den Merkmalen des klinisch, morphologisch und histologisch ziemlich scharf umschriebenen Krankheitsbildes der „Parapsoriasis" gehörte noch bis vor kurzem die schwere therapeutische Beeinflußbarkeit. Ein beträchtlicher Teil aller in der Dermatotherapie in ähnlichen Fällen überhaupt angewandten Heilmethoden wurde an ihr versucht und hat meist versagt. Am nächsten lag natürlich die kausale Therapie; aber die Affektion ist ätiologisch und pathogenetisch noch ungeklärt. Wir wissen nicht, welches der krankmachende Faktor ist; Tuberkulose, Lues, Pilze und Bakterien, toxische Einflüsse konnten teils nicht mit Sicherheit dafür verantwortlich gemacht werden, teils sicher ausgeschlossen werden. So lange müssen wir uns denn bei der Anwendung der einzelnen Heilmittel auf die Empirie beschränken und uns mit der Bekämpfung des an der Haut sichtbar in Erscheinung tretenden Prozesses begnügen.

Es ist jetzt wenig über 20 Jahre her, als auf dem Breslauer Dermatologenkongresse im Jahre 1894 durch Jadassohn und Neisser die allgemeine Aufmerksamkeit der Dermatologen auf unsere Erkrankung gelenkt wurde. Seitdem wurde sie reichlich beobachtet, des öfteren beschrieben und soweit geklärt, daß rein kasuistische Fälle nicht mehr die Veröffentlichung lohnen. Aus den mitgeteilten Fällen gewinnt man zusammengefaßt von der Dermatose folgendes Bild: Die „Parapsoriasis" tritt klinisch als eine äußerst chronische, nicht vererbliche und nicht übertragbare Hauterkrankung in Erscheinung, die den Allgemeinzustand des sonst meist gesunden Patienten auch bei langer Krankheitsdauer kaum beeinflußt. Sie beginnt allmählich, manchmal akut mit kleinen stecknadelkopfgroßen Knötchen, die einen rötlichen Hof aufweisen. Die Knötchen werden allgemein als Primärerscheinungen angesehen, während



in späteren Stadien Flecken auftreten. Der Verlauf der Erkrankung ist durch Unterbrechungen und Erneuerungen charakterisiert. Spontanheilungen kommen vor. Symptome, wie Eiter, Nässen, Blasen- oder Pustelbildung sind niemals vorhanden. Die Lymphdrüsen sind nicht vergrößert oder verhärtet. Brennen und Jucken ist nicht oder nur in geringem Maße vorhanden. Die Abheilung der Effloreszenzen hinterläßt keine Atrophie oder Narbe, manchmal etwas Pigmentierung. Die Krankheit tritt so ziemlich in jedem Lebensalter und bei beiden Geschlechtern auf. Zumeist bestehen infolge vasomotorischer Störung des außerordentlich labilen Gefäßsystems angioneurotische Erscheinungen (Dermographismus, Erythema fugax).

Nicht weiter eingehen wollen wir auf die Differentialdiagnose, die vielerorts ausführlich besprochen ist, und bei der das papulöse Stadium der Lues, Psoriasis guttata, Ichthyosis, Pityriasis rosea, Ekzema seborrhoicum, Lichen ruber planus, Lichen scrofulosorum, das prämykotische Stadium der Mycosis fungoides und die Lepra maculosa-anaesthetica von Fall zu Fall zu berücksichtigen ist.

Morphologisch findet man verschiedene Variationen, meist mehrere Stadien der Krankheit zu gleicher Zeit auf der Haut: stecknadelkopf- bis linsengroße Effloreszenzen von scharfer Konturierung und mäßiger Derbheit, versehen mit einer trockenen, kleienförmigen Schuppe. Diese sitzt der Effloreszenz im Zentrum fest auf und löst sich beim Abkratzen unter Hinterlassung einer feinen, nicht blutenden, glatten, rötlichen Fläche, meist, nicht immer als eine zusammenhängende kleine Lamelle oder dünnes, trockenes Häutchen ab. Die Farbe der Effloreszenz ist rosa bis lachsfarben (Brocqs Parapsoriasis en gouttes); oder man findet abgeflachte, mattglänzende, hellrote Effloreszenzen, die Ähnlichkeit mit den Lichenknötchen und mehr papulösen Charakter haben, sich also von der leicht zu verwechselnden mehr schinkenartigen bläulichroten Farbe der derber infiltrierten luetischen Papeln unterscheiden. Öfter zeigen sie eine flache Depression, haben fast keine Schuppen, die beim Vorhandensein erst beim Kratzen sichtbar werden. Verschiedentlich sind an manchen Knötchen und Flecken punktförmige Hämorrhagien beobachtet, die auf Glasdruck nicht wegdrückbare gelbliche Stippchen zurücklassen. In ihrer Anordnung bilden die Effloreszenzen ein mehr oder weniger feinmaschiges Netz, in das Inseln normaler Haut eingeschlossen sind, die so ein marmoriertes Aussehen darbietet (Brocqs Parapsoriasis lichénoide). Bei einer weiteren Form (Brocqs Parapsoriasis en plâques, früher Erythrodermie pityriasique en plâques disséminées) treten mehr herdförmige, weniger scharf begrenzte Flecken in den Vordergrund, die jeglicher Infiltration und Abschuppung entbehren; letztere tritt manchmal, aber auch dann nur in geringem Maße kleienförmig auf. Die Farbe ist gelblich bis weinrot, die überhaupt bei allen Effloreszenzen je nach dem Individuum oder der Lokalisation oder dem Alter der Effloreszenz bei ein und demselben Individuum entsprechenden Abtönungen unterworfen ist. Eine scharfe Abgrenzung der drei Typen

untereinander wird von dem größeren Teil der Autoren nicht gezogen. Es bestehen jeweils Übergangsformen und Abstufungen.

Was die Lokalisation des Exanthems betrifft, so breitet es sich hauptsächlich am Stamm und Extremitäten aus ohne Bevorzugung von Streck- und Beugeseiten. Wenn auch weit seltener kann behaarter Kopf (Rille), Handflächen und Fußsohlen befallen werden, oft in symmetrischer Weise. Auch Befallensein der Zunge und Schleimhaut, deren Freisein immer als typisch angesehen wurde, ist beobachtet worden (Riecke). Besondere Prädilektionsstellen fehlen. Oft folgen die Ausschlagselemente, ohne im übrigen an den Nerven- oder Gefäßverlauf gebunden zu sein, parallel den Rippen und lassen eine den Spaltlinien der Haut verlaufende Anordnung der Einzelherde erkennen.

Da es sich um einen chronisch-entzündlichen Prozeß handelt, der auf die oberflächlichen Schichten der Haut beschränkt ist, finden wir histologisch nur Veränderungen der Epidermis und der obersten Kutisschichten. Die Veränderungen der Epidermis, die zunächst progressiver Natur sind und in späteren Stadien stärker hervortreten, werden von einer leichten Hyperplasie und Hypertrophie der etwas ödematösen Stachelschicht und von geringer Verdickung der Körnerschicht und der hyperkeratotischen Stachelschicht dargestellt; bei älteren Herden sind die Veränderungen regressiver Natur. Im Korium findet man eine Hyperplasie der perithelialen Zellen der Gefäßwandungen, Wucherung der Bindegewebszellen im Papillarkörper und Ödem des letzteren. Dazu kommt dann noch in vorgeschritteneren Stadien eine perivaskuläre Infiltration mit kleinen runden lymphoiden Zellen. Die Follikel und Drüsen sind fast durchwegs intakt. Die Plâques bieten im allgemeinen ein analoges Bild wie die Knötchenform, nur findet sich im Zentrum der Epidermis stärkere Ausbildung der regressiven Erscheinungen. Entsprechend dem Entwicklungsstadium, in dem die einzelnen Effloreszenzen zur Untersuchung kommen, zeigt der Befund verschiedentliche Intensitätsunterschiede.

Die Benennung dieser Dermatose und ihre Rubrizierung in bestehende oder neu zu schaffende Krankheitsgruppen, ein Thema, auf das wir kurz eingehen wollen, ist in der Literatur der Gegenstand reichlicher Erörterung gewesen. Zweifellos ist mit der Einführung der Systematisierung der verschiedenen Krankheitstypen durch Brocq im Jahre 1902 eine größere Übersichtlichkeit eingetreten. Freilich ist seine über die Zusammenfassung Töröks noch hinausgehende Zusammenziehung von Exanthemen in Parapsoriasis en gouttes, lichénoide und en plâques nicht ohne Widerspruch geblieben. Brocq, dessen Nomenklatur wir dieser Abhandlung zugrunde legen wollen, bezeichnet als Parapsoriasis en gouttes die Fälle, die Jadassohn als Exanthema psoriasiforme lichenoides (1894) (= Dermatitis psoriasiformis nodularis 1900), Neisser unter dem Namen lichenoides, psoriasisartiges Exanthem und Juliusberg als Pityriasis lichenoides chronica benannt wissen wollen. Als Parapsoriasis lichenoides benennt Brocq das Krankheitsbild, dem Unna, Santi, Pollitzer die Benennung Parakeratosis variegata und Crocker

den Namen Lichen variegatus gegeben hat. Als Parapsoriasis en plâques endlich erscheinen die Formen, die früher (1893) von Brocq den Namen Erythrodermie pityriasique en plâques disséminées, von Crocker den Namen Xantoerythrodermia perstans und von Rasch den Namen Pityriasis maculosa chronica erhalten haben. Während die einen Autoren — Werther z. B. betont die Zusammengehörigkeit aller Formen von Parapsoriasis und will der Pityriasis lichenoides (besser polymorpha) chronica als Grundkrankheit die drei Brocqschen Typen untergeordnet wissen — und Brocq, der von vorneherein auf Abstufungen und Übergänge hinweist, für diese Zusammenfassung sind, sind andere, namentlich deutsche Autoren, hinwiederum für schärfere Trennung. Sie wollen dadurch gerade die einzelnen Krankheitstypen nicht durch Übergangsformen in ihrer Eigenart verwischt und mehr Morphologie, Entwicklungsform und histologisches Bild berücksichtigt wissen (Rille, Rieke, Jadassohn, Juliusberg, Buček, Arndt und andere Autoren). So macht sich in jüngster Zeit wieder die Tendenz bemerkbar, zu Gunsten der Klarheit der einzelnen Krankheitsformen auf den Vorteil der Vereinfachung in der Brocqschen Nomenklatur zu verzichten. Ziemlich eingeführt hat sich der Namen „Pityriasis lichenoides chronica" (Juliusberg) für die betreffende Krankheitsform, während Jadassohn seine spätere Benennung „Dermatitis psoriasisformis nodularis" für dieselbe Dermatose für treffender hält. Die Engländer bleiben mehr bei dem von Crocker angegebenen Namen. Arndt möchte für den dritten Typ, für den er die durch Brocq ursprünglich aufgestellte Benennung Erythrodermie pityriasique en plâques disséminées für sehr bezeichnend hält, wegen ihrer Langatmigkeit aber den Namen „Brocqsche Krankheit" eingeführt wissen.

Die Therapie aller drei Gattungen der Parapsoriasis hat, was radikale Heilung anbetrifft, durchweg versagt. Auszunehmen sind einige wenige Fälle, bei denen das längere Zeit andauernde Verschwinden der Krankheitserscheinungen der Therapie zugute gehalten wird. Besserung und Abblassung des Ausschlages wurde des öfteren erzielt. In einzelnen Fällen kam es auch unabhängig von jeder Therapie zu spontanen Stillständen und vorübergehenden Rückbildungen. Bevor Herxheimer die Aufmerksamkeit auf das Pilokarpin lenkte, kannte man kein Mittel, von dem man sich im voraus eine sichere Wirkung versprechen durfte. Versucht wurde, wie schon erwähnt, eine große Menge therapeutischer Mittel, so Einreibungen mit Salben mannigfaltiger Zusammensetzung, besonders Pyrogallol, Chrysarobin, Teer, Naphthol, Schwefel, Ichthyol, Salizyl und Jod. Medikamentöse Waschungen und Einpinselungen und Schmierseifenkuren sind vorgenommen worden. Auch mit innerlich, subkutan, intravenös und intramuskulär gegebenen Mitteln, Arsen in verschiedener Konstitution, Salizin, Antypirin, Chinin, Ringerscher Lösung, Jodipin u. a. suchte man dem Krankheitsprozeß beizukommen. Angewandt wurden ferner Bäder mit und ohne Zusatz, sowie Seebäder. Nicht unversucht blieben auch Röntgen-, Radium- (de Beurmann, Wickham und Degrais) und Sonnenbestrahlungen.



Brocq (1902), der die Parapsoriasis noch als eine „durch keine Therapie zu beeinflussende“ Hauterkrankung bezeichnete, hat ohne wesentlichen Erfolg die affizierten Hautstellen mit 10%igen Pyrogallussalben kombiniert mit $2^{1}/_{2}$%igem Salizyl behandelt und innerlich Arsen verabfolgt. Dagegen hat den einen Fall von längere Zeit andauernder Heilung sein Schüler Civatte (1906) zu verzeichnen, der nach dreimonatlicher Teerbehandlung eine mit Parapsoriasis en plâques behaftete Patientin völlig hievon befreit hat. Ein Jahr später trat dann aber ein Rezidiv auf, das nach einigen Monaten unter gleicher Behandlung nochmals geheilt wurde. Nicht lange darauf kam der Ausschlag wiederum zum Vorschein. Nach Arsen innerlich und Pyrogallussalbe äußerlich wurde dann ein teilweises völliges Verschwinden und teilweises Abblassen der Herde erreicht. Dieser erzielte Rückgang hielt neun Monate später noch an. Dann traten hin und wieder Rezidive auf. Eine dauernde Befreiung der Patientin von dem Leiden liegt also in diesem Falle nicht vor. Von Civatte selbst wird in therapeutischer Beziehung das refraktäre Verhalten der Dermatose den bekannten Mitteln gegenüber betont. So hat er bei anderen Fällen derselben Krankheit mit Arsen und allen möglichen Salben nicht die geringste Besserung erzielt. Im März 1902 stellte Ehrmann auf einer Sitzung der Wiener dermatologischen Gesellschaft eine Patientin mit Pityriasis lichenoides (Parapsoriasis en gouttes) vor, bei der alle Effloreszenzen bis auf wenige blasse Pigmentationen und rote Flecken nach fortgesetzter Arsenbehandlung kurz zuvor abgeheilt waren. Von anderer Seite jedoch wurde gar kein Erfolg von dem Arsen gesehen und Matzenauer erwähnte anschließend seine gegensätzliche Erfahrung, die er an einer Patientin gemacht hatte, die seit 4 Jahren an derselben Affektion litt und über die Dauer von $1^{1}/_{2}$ Jahren asiatische Pillen erhalten hatte. Die Arsenwirkung verlief an dem Ausschlage völlig reaktionslos. Eine später erfolgte Remission, die nach Aussetzen der Arsendarreichung eintrat, wechselte bald mit einem neuen Rezidiv ab.

Neumann besprach hierauf 3 Fälle, von denen zwei rasch unter lokaler Behandlung geheilt seien, ein Fall hatte der gleichen Therapie großen Widerstand entgegengesetzt. Nähere Angaben über die Art der Therapie fehlen. Auffallenderweise konnte Neumann (1904) zwei Jahre später am gleichen Orte von Erfolgen bei Pityriasis lichenoides chronica, die er nicht für unheilbar hält, durch Schmierseifenbehandlung und Umschläge berichten. Spiegler äußerte auf derselben Sitzung, daß seine Erfahrungen ihn zu entgegengesetzter Ansicht gebracht hätten, ebenso v. Zumbusch, der einen Fall von Pityriasis lichenoides vorstellte, der bereits seit einem Jahre unter Behandlung mit Arsen innerlich und Schmierseife, Salbe etc. äußerlich unverändert fortbestand. Im Jahre 1906 bestätigte dann auch Ehrmann gelegentlich der Demonstration eines Falles derselben Hautaffektion, daß auch Arsen und alle sonst bei Psoriasis gebrauchten Heilmittel nur vorübergehenden Erfolg brächten. Einen weiteren, aber auch nicht lange genug beobachteten Fall von Heilung berichtet dann Arndt, der im Jahre 1910 eine ausführliche, zu-

sammenfassende Arbeit über Brocqsche Krankheit (Parapsoriasis en plâques) veröffentlicht hat. Bei einer 64jährigen Patientin erzielte er unter konsequenter Anwendung von zwölf Schwefelbädern, die er neben 10%iger Schwefelsalbe bei seinen Fällen vornehmlich verwandte, eine vollkommene Rückbildung. Bei Nachuntersuchungen konnte er über ein Jahr die Dauer der Heilung beobachten. Eine solange Heilungsdauer rechnet Arndt zu den Ausnahmefällen. Im übrigen konnte Arndt bei der Bäder- und Salbenbehandlung ebenfalls nur ein leichtes Abblassen der Flecken und Nachlassen der Schuppung verzeichnen, während eine wesentliche Veränderung des Befundes nicht eintrat.

Von den in früheren Zeiten veröffentlichten Fällen ist meist eine weitgehendere Erfolglosigkeit der therapeutischen Bestrebungen mitzuteilen. Unna, Santi, Pollitzer (1890) hatten mit Heilversuchen bei Parakeratosis variegata (Parapsoriasis lichénoide) keinen Erfolg. Ebensowenig konnte Neisser (1894) auf dem vierten Kongreß der deutschen dermatologischen Gesellschaft in Breslau bei einem vorgestellten Falle, der als Parapsoriasis lichenoides anzusehen ist, auch nur den geringsten Heilerfolg konstatieren. Zur lokalen Anwendung waren verwandt worden: Ichthyol, Pyrogallussalben und -Alkohol, Naphtholvaselin, Anthrarobin, Wismut-Präzipitatsalbe, Salizylseifenpflaster, Bleivaselin etc. Später erzielte er durch Bäder mit Solutio Vlemingkx und Teerbehandlung teilweise völliges Verschwinden der Eruptionen. Ergänzende Angaben über den weiterhin beobachteten Verlauf finden wir in einer 4 Jahre später von Pinkus (1898) erschienenen Arbeit „Über einen Fall von psoriasiformem und lichenoidem Exanthem" (Parapsoriasis lichenoide), in der er von der relativen Erfolglosigkeit seines mit 5%iger Salizylvaselin und mit Antipyrin 2mal tgl. 1·0 innerlich behandelten Falles berichtet. Im Falle Neisser stellte das gänzliche Verschwinden der Affektion nur Schwankungen einer im übrigen fortbestehenden Dermatose dar. Trotz aller äußeren und inneren Eingriffe verhielt sich die Therapie für die Dauer refraktär. Ein Jahr darauf (1899) erwähnt nochmals diesen Fall Juliusberg in seiner Arbeit „Über die Pityriasis lichenoides chronica" und teilt mit, daß die Dermatose auch weiterhin keine anhaltende Besserung gezeigt hat. Auf demselben Breßlauer Kongresse 1894 stellte Jadassohn einen Fall von psoriasiformem und lichenoidem Exanthem (Parapsoriasis en gouttes) vor, der 4 Monate lang Pilulae asiaticae in steigender Dosis erhalten hatte, ohne daß sich der Ausschlag auch nur im mindesten änderte. Durch lokale Behandlung dagegen erzielte er monatelang andauerndes Verschwinden des Exanthems, das bei längerem Aussetzen der Behandlung wieder rezidivierte. Günstig hatten so Bepinselungen mit 10%igem Chrysarobinchloroform und besser noch solche mit 5%iger Pyrogallussäure gewirkt. Aber schon 3 Monate später stellte sich dann bei einer Wiederuntersuchung des solange nicht behandelten Patienten heraus, daß der Ausschlag in alter Stärke, auch an den behandelten Stellen wieder ausgebrochen war. Von diesem Falle berichtet Juliusberg (1899), daß bei einer 5 Jahre später erfolgten Besichtigung des

Patienten das Exanthem während der behandlungsfreien Zeit weder Fortnoch Rückschritte gemacht hatte. Zu keinem Ergebnis führte die Therapie sowohl bei dem Falle, den Julinsberg aus der Herxheimerschen Klinik (1897) veröffentlichte und den er mit Teer, Chrysarobin und energischer intravenöser Arsenanwendung behandelte, wie auch bei den aus der Neisserschen Klinik (1899) stammenden Fällen. Beim ersten von diesen wandte er 5%iges Chrysarobinvaselin, 2%iges Pyrogallusvaselin, Liquor anthracis compositus, Eugallol- Eurobin-Azeton und 10% iges Salizylseifenpflaster an und beim zweiten monatelang 3%iges Pyrogallusvaselin und 3%ige spirituöse Lösung von Pyrogallussäure. Nur ein Nachlassen der Schuppung beobachtete er nach einer Reihe von Dampfbädern. Nicht mehr als ein Verschwinden der Schuppung und Abblassen des Hautausschlages erzielte Casoli (1901) nach Seebädern, wohingegen Schwefel-, Salizyl- und Ichthyolsalben auf seinen Fall von Parapsoriasis en plaques keinen Einfluß hatte. In zwei Fällen von „In zerstreuten Flecken auftretende schuppende Erythrodermie“ (Parapsoriasis en plâques), die Török (1901) beschrieb, hatte sich die verschiedenartigste Behandlungsmethode (Teer-, Schwefelsalben, Bäder) völlig wirkungslos erwiesen. Über die Erfolglosigkeit jeder Therapie äußerte sich weiterhin v. Frendl (1901) bei einem in der Sitzung des wissenschaftlichen Vereines der Militärärzte der Garnison Wien vorgestellten Falle von Pityriasis lichenoides chronica (Parapsoriasis en gouttes). Bei sechs Fällen dieser Krankheit stellte Kreibich (1902) ein absolut negatives Verhalten jedweder Therapie fest. Zwei Fälle waren früher von anderer Seite resultatlos antiluetisch behandelt worden. Er selbst wandte ohne Erfolg Naphtholsalben, medikamentöse Seifenwaschungen, systematisch durchgeführte Schmierseifenkuren, Schwefelsalben, interne Darreichung von Arsenik etc. an. Colcott Fox und Mac Leod (1901) sahen kein Ergebnis von lokaler Behandlung bei Parakeratosis variegata (Parapsoriasis lichénoide). Pernet (1904) erreichte nur eine Abschuppung während der Dauer der Einpinselung mit Jodtinktur und einem Falle von Xanthoerythrodermia perstans (Parapsoriasis en plâques). Eine Abblassung der Eruption erfolgte erst nach einer ein Jahr lang durchgeführten Salizyldarreichung. An einem mit der gleichen Erkrankung behafteten Falle beobachtete Rille (1904) keinen bemerkenswerten Vorteil bei der Anwendung von Teer und Schwefelsalben und Bädern und bei Pityriasis lichenoides chronica unter Applikation von Arsen innerlich, Chrysarobin, Pyrogallol, Ugt. Wilkinsonii, Ugt. cinereum etc. äußerlich. Diesen letzten Fall erwähnte Riecke (1907) im Rahmen einer größeren und übersichtlichen Arbeit „Zur Kenntnis der Pityriasis lichenoides chronica“. Er teilt mit, daß eine von Rille eingeleitete Jodipinkur — 25%iges Jodipin intramuskulär injiziert — Rückbildung und Stillstand der Krankheit hervorrief. Später kam der Patient wegen Skabies wieder in Behandlung, die nach mehrmaliger Einreibung mit Wilkinsonscher Salbe eine desquamative Dermatitis im Gefolge hatte. Darnach bestand aber das Exanthem im wesentlichen unverändert fort. Mit Salizin innerlich und 10%igen

Jodvasogeneinreibungen äußerlich behandelte Crocker (1900—1905) mit wenig Erfolg einen Fall von Xanthoerythrodermia perstans, bestenfalls bis auf ein leichtes Zurückgehen in der Tönung der affizierten Hautstellen bei einzelnen anderen Fällen. In einem Falle von Parapsoriasis en plâques erzielte derselbe Autor Besserung mit Röntgenstrahlen an der Stelle der Applikation, nachdem während einer dreijährigen Beobachtungszeit die verschiedensten Behandlungsmethoden erfolglos waren. (Chrysarobin, Jodvasogen, innerliche Darreichung von Salizin und subkutane Injektionen mit kakodylsaurem Natron.) Die Besserung nahm auch nach dem Sistieren der Bestrahlung zu, bis sie schließlich zu völligem Verschwinden der krankhaften Veränderungen an diesen Stellen führte. Die nicht bestrahlten Stellen bestanden noch nach zwei Jahren in gleicher Ausdehnung und Intensität und waren nur an den mit Jodvasogen eingeriebenen Stellen etwas abgeblaßt. Seine Erfahrungen von früher erhärtete Jadassohn durch weitere Beobachtungen. Bei dem „Fall zur Diagnose: Erythrodermie pityriasique en plâques disséminées?“, den er 1906 auf dem Berner Kongreß der Deutschen dermatologischen Gesellschaft vorstellte, waren die therapeutischen Versuche (Pyrogallol-, Chrysarobin-, Salizyllösungen äußerlich, Arsen innerlich) auf die jahrelang fast unverändert fortbestehenden Erscheinungen erfolglos. Polano hat unter der gleichen Überschrift auf dem Frankfurter Kongreß (1908) der Deutschen dermatologischen Gesellschaft einen Fall vorgestellt, bei dem ebenfalls die Therapie völlig versagt hat. Versucht wurden nacheinander Teerbäder mit nachheriger Pyrogallol- oder Chrysarobinbehandlung, Ichthyoltinkturen, Tanninpasten, Schälpasten, Resorzindunstverbände, Zinkleimverbände, Tumenol-Schüttelmixturen usw. Von einem Falle dieser Krankheit und drei Fällen der Parapsoriasis en gouttes berichtet Heller (1911) aus der Herxheimerschen Klinik, daß sie bei mannigfachen therapeutischen Versuchen, täglich Injektionen von Sol. natr. arsenicosi 0·01, später 0·02 in die Glutaeen etc. unverändert geblieben sind. Auch recht intensive Röntgenbestrahlung versagte hier die Wirkung. Ein schönes Beispiel der ausgesprochenen Erfolglosigkeit der antiluetischen Therapie bei Parapsoriasis (en gouttes) bietet ein Fall, den Hodara (1912) publizierte und der sieben Jahre lang von anderer Seite für Lues gehalten, unzählige Schmierkuren und Hg-Injektionen bei unverändertem Fortbestehen des Exanthems erhalten hatte. Hodara selbst konnte auch keine Heilung erzielen, brachte aber für einige Tage unter Anwendung von konzentrierter und verdünnter Lösung von Calcium sulfuricum den Ausschlag plötzlich zum Verschwinden, um dann immer wieder neue Effloreszenzen aufsprießen zu sehen. Ein völlig refraktäres Verhalten der Therapie fanden Pautrier, Fernet und Françon (1913) bei einem Falle von Parapsoriasis en gouttes. Im selben Jahre veröffentlichte Callomon (1913) einen Fall von Brocqscher Krankheit (Parapsoriasis en plâques), der einige klinische Besonderheiten aufwies, aber auch höchst geringe Einwirkung auf therapeutische Maßnahmen zeigte. Anfang 1905 wurde hier Chrysarobin erfolglos angewandt, dann unterzog sich der



Patient einer 4- bis 5wöchentlichen Bäderbehandlung in Verbindung mit Teer und Schwefel; 1906 wurden Arseninjektionen vorgenommen. Röntgenbestrahlungen zeigten ebensowenig einen Erfolg, wie lange fortgesetzte Darreichung von Arsen und Chinin und Salbenbehandlung. Eine weitere Röntgenbehandlung mit mittelweichen Röhren (7 W.) erzielte vorübergehende Einwirkung zunächst 2 × $^1/_3$ E. D. in achttägigen Abständen. Eine Bestrahlung mit $^3/_4$ E. D. in einer Sitzung bewirkte dann starke Zunahme der Schuppung. Bei weicheren Röhren (4—5 W.) trat überhaupt keine sichtbarere Veränderung ein. Auf die Sonnenbehandlung machte Klausner (1913) aufmerksam, da ihm eine Patientin, die regelmäßig Sonnenbäder genommen hatte, von jeweiligem Zurückgehen des Ausschlages berichten konnte. Im Winter waren dann die Eruptionen wieder in vollen Umfange zum Ausbruch gekommen. Eine solch ähnliche Beobachtung machten auch Crocker, White, Rille, Finger u. a. Keine wesentlichen Veränderungen im Gange des Hautprozesses konnte Lewtschenkow (1913) in einem Falle von Lichen variegatus (Parapsoriasis lichénoide) bemerken. Der Kranke, der schon eine Arsen- und antiluetische Behandlung ohne Erfolg durchgemacht hatte, wurde mit 35 Injektionen von 1%igem Natrium arsenicosum, warmen Bädern und einer modifizierten Unnaschen Salbe behandelt. Mit 1%igem Natrium arsenicosum konnte dagegen bei demselben Typ der Parapsoriasis Karschin (1913) ein „Besserwerden" des Ausschlages konstatieren. Eine schwache Beeinflussung von indifferenten Salben sah Wisniewski (1913) bei Parapsoriasis en gouttes, während Pyrogallussalben und ähnliche eher eine Verschlimmerung des Zustandes hervorriefen. Little (1914) erzielte mit einer starken Salizylsalbe eine Besserung bei einem zwölfjährigen Mädchen, das mit Parapsoriasis en plâques behaftet war, während er bei früheren Fällen (1902, 1906) gar keinen Erfolg erlangte. Zu keinem Ziele führten die therapeutischen Versuche von Willy Cohn (1915), die er bei 4 Fällen von Pityriasis lichenoides chronica (Parapsoriasis en gouttes) mit Neosalvarsan und Ringerscher Lösung anstellte. Werther (1915) sah bei einem sechs Jahre lang beobachteten Falle von Pityriasis lichenoides (besser: polymorpha) chronica, an den sich wegen der Diagnosenstellung in der Literatur einige Diskussionen anschlossen, daß zwar einzelne Exantheme langsam zurückgingen, die Krankheit selbst aber unheilbar war. Die Therapie bestand in Teerbädern, Einfettungen, intramuskulären Injektionen 1%iger Lösung von Acid. arsen., 10%igem Salizylvaselin, zuletzt nur in Applizierung von indifferenten Fettsalben, die den Juckreiz linderten und jede Reizung vermieden. Später stellten sich Rückbildungen ein, ohne daß es jedoch zur Heilung gekommen wäre. Viele Beobachtungen sind leider nur kurz wiedergegeben, doch kamen zu dem Ergebnis, daß die „Parapsoriasis" den therapeutischen Maßnahmen ganz oder fast völlig Trotz geboten hatte, außerdem noch: White (1900), Méneau (1902), Buček (1903), Möller und Afzelius (1903), Nobl (1907), Arndt (1909), Verres (1909), Heusel (1910), Morris und Dove (1910), Mac Leod (1911), Wilfried Fox (1911),



Oppenheim (1911), Finger (1911), Brandweiner (1912), Bizzozero (1912), Terebinsky (1912), Kuznitzky (1912), Scherber (1912), Perkel (1913) und andere Autoren.

So sehen wir schon aus dieser nicht erschöpfenden Übersicht, daß zwar öfter eine geringfügige Besserung und vorübergehende Heilung der Dermatose erzielt werden konnte, eine Radikalheilung trotz der Ausnahmen in keinem Falle angenommen werden darf. Die Erfahrungen, die bei der Anwendung der einzelnen Mittel gemacht worden sind, widersprechen sich oft und bieten kein einheitliches Bild. Von äußeren Mitteln werden am meisten reduzierende gelobt, wie Chrysarobin, Pyrogallol und Schwefel, die aber auch in verschiedenen Fällen versagt haben. Die Teerbehandlung in ihren verschiedenen Anwendungsarten ist ziemlich wirkungslos. Die Medikation mit Arsen war meist ohne einen Erfolg begleitet und wird sogar von manchen Patienten schlecht vertragen. Keinen Zweck hat eine antiluetische Behandlung, die jedoch differentialdiagnostisch von Wert sein kann. Innerliche Mittel, wie Salizin, Antipyrin, Chinin brachten nicht das gewünschte Ergebnis. Bäder hatten oft nur Einfluß auf die Schuppung, außer den Schwefelbädern in den Arndtschen Fällen und den von Neisser angewandten Vlemingkx-Bädern. Die Radiosensibilität der Dermatose ist nicht allzu stark, Besserung an den bestrahlten Stellen wurde aber des öfteren erzielt. Die Beschwerden, die die Krankheit macht, sind aber überwiegend so harmloser Natur, daß eine längere Röntgenbehandlung ungerechtfertigt wäre oder auch von dem Patienten abgelehnt wird.

Fassen wir das Urteil zusammen, das wir aus den vorstehenden Mitteilungen gewonnen haben, so erwies sich alles in allem gleichgültig, um welche Modifikation der Parapsoriasis es sich auch gehandelt haben mag, die Therapie als machtlos und konnte ein Rezidiv nicht hintanhalten. Die als geheilt berichteten Fälle ändern daran nichts, da die Beobachtungsdauer bei ihnen zu kurz ist, um Dauerheilungen annehmen oder Rezidive ausschließen zu dürfen. Bei allen Veröffentlichungen klingt durch, daß eine wirklich und absolut wirksame Behandlungsweise der Parapsoriasis noch nicht gefunden worden ist.

Da war es denn von besonderem Interesse, daß Herxheimer und Köster im Jahre 1913 bei Parapsoriasis wesentliche Heilerfolge und zwar mit Pilocarpinum hydrochloricum zu verzeichnen hatten. Auf die von diesen Autoren behandelten Fälle wollen wir des Näheren eingehen, dann die von anderer Seite mit Pilokarpin erzielten Resultate und zuletzt einen neuen in der Frankfurter Universitätsklinik erzielten Erfolg anführen.



Gelegentlich eines Versuches, ob Pilokarpin durch die hervorgerufene Schweißsekretion auf den in ihren Fällen bestehenden Juckreiz Einfluß haben möchte, fanden Herxheimer und Köster therapeutische Erfolge hinsichtlich des Exanthems selbst.

Bei dem ersten Falle handelt es sich um ein 30jähriges Dienstmädchen, bei dem die Pilokarpinbehandlung allerdings erst zum Schlusse durchgeführt wurde, aber gerade dadurch ihre Wirkung um so instruktiver in Erscheinung tritt.

Patientin ist eine gesunde. kräftige Person mit gesunder Gesichtsfarbe. Dauer der Krankheit bereits elf Jahre. Beginn mit Schuppung der Haut und geringem Juckreiz, besonders in der Wärme. Vorübergehend war der ganze Körper von der Affektion befallen, nie das Gesicht. Seitherige Behandlung ohne Dauererfolg. Der Ausschlag ist lokalisiert auf dem ganzen Körper mit Ausnahme des Gesichts, der Handteller und der Fußsohlen. Das Exanthem setzt sich aus hirsekorn- bis linsengroßen, braunroten, flach über das Hautniveau erhabenen, mehr oder weniger infiltrierten Papelchen zusammen, die fast ausnahmslos eine kleine mehr oder weniger dicke Schuppe tragen. Nach ihrer Entfernung tritt keine kapilläre Blutung auf. Die Papelchen stehen regellos zerstreut. Sie sind größer an den Streckseiten der Ellenbogen und Kniegelenke, stärker infiltriert und mit einer dicken Schuppe bedeckt, die ebenfalls bei Entfernung keine Blutung erzeugt. Es besteht ausgesprochener Dermographismus.

Diagnose: Parapsoriasis en gouttes.

Behandlung: 17./III. Anfänglich mit Natrium arsenicosum intramuskulär, mit 0·01 beginnend in steigender Dosis, dann lokale Behandlung verschiedener affizierter Stellen durch Bepinselung mit 10%iger Chrysarobinsalbe und mit Liquor carbonicum detergens germanicum. Alles ohne Erfolg. Von einer einmaligen Röntgenbestrahlung am linken Oberarm ist ein bessernder Einfluß zu verzeichnen.

Seit dem 7./IV.—22./IV. wurden dann 6 Pilokarpininjektionen gemacht. Auf jede Injektion erfolgte dann etwa fünf Minuten später starker Schweißausbruch und Speichelfluß. Bei den letzten Injektionen stellte sich noch ein leichter Brechreiz hinzu. In der übrigen Zeit war das Allgemeinbefinden nicht gestört. Herz und Lungen sind nicht alteriert.

Entlassung der Patientin aus äußeren Gründen am 23./IV. Die Parapsoriasis ist geheilt an Brust und Rücken unter Hinterlassung von Pigmentierungen. Vereinzelte Papelchen noch an beiden Unterarmen. Die Beine sind fast nahezu frei.

Bei dem zweiten Falle handelt es sich ebenfalls um ein Dienstmädchen, 19 Jahre alt, das ausschließlich mit Pilokarpin behandelt wurde.



Gut genährtes kräftiges Mädchen mit etwas blasser Gesichtsfarbe. Auftreten des Ausschlages vor 10—12 Tagen. Geringes Jucken, in der Wärme stärker. Lokalisation des Ausschlages am ganzen Körper, besonders in der Kreuzbeingegend, in den Gelenkbeugen und an den Stellen, die der Reibung ausgesetzt sind; außerdem auf Rücken und Brust, spärlicher an den Oberarmen und den unteren Extremitäten. Streckseiten der Knie und der Ellenbogengelenke frei. Es finden sich durchschnittlich linsen- bis erbsengroße hellbraune Pigmentierungen, ferner ebenso große braunrote Papeln, die mit weißen Schüppchen bedeckt sind. Kapilläre Blutung fehlt. In der Kreuzbeingegend sind größere, länglich geformte, bis zu 3 *cm* lange Plaques ebenfalls von braunroter Farbe aber mit dickeren weißen Schuppenmassen bedeckt. Keine kapilläre Blutung. Starkes Reizphänomen der Haut.

Diagnose: Parapsoriasis lichénoide und en plâques.

Behandlung: 9./IX. Pilokarpin-Injektionen in Abständen von 2—3 Tagen à 0·01 intramuskulär. Starke Schweißausbrüche, verbunden mit leichtem Übelkeitsgefühl bei sonst gutem Allgemeinbefinden. Bis zum 18./IX. fünf Injektionen. Nachlassen des Juckreizes. Abstoßung der Schuppen. Deutliche Rückbildung des Infiltrates der papulösen Effloreszenzen, besonders auf Brust und Rücken. Am 29./IX. zehnte Injektion. Weitere Besserung des Exanthems. Nahezu sämtliche Effloreszenzen an Brust und Rücken sind unter Hinterlassung von Pigmentierungen verschwunden. Dieselbe Rückbildung wird jetzt auch an den in der Kreuzbeingegend lokalisierten Pityriasis rosea-ähnlichen, größeren Plaques bemerkbar. Das Jucken hat fast ganz aufgehört. Die Injektionen werden nach wie vor gut vertragen. Das Körpergewicht, das am 22./IX. auf 62 *kg* gesunken war, hat sich wieder auf 65 *kg* gehoben. 8./X. 1914. Injektion à 0·01 Pilocarpinum hydrochloricum. Weitere Heilung von oben nach unten fortschreitend. Neue Effloreszenzen sind während der ganzen Behandlung nicht aufgetreten. 18./X. Patientin auf Wunsch zur ambulanten Weiterbehandlung entlassen.

Sie bekam im ganzen 18 Pilokarpininjektionen à 0·01. Bei der Entlassung fanden sich am Stamm und den oberen Extremitäten ziemlich linsen- bis erbsengroße Pigmentierungen von blaßbraunem Farbton, die sämtlich im Niveau der Haut liegen und weder fühlbar infiltriert sind noch schuppen. Auch an Stelle der großen Plaques in der Kreuzbeingegend finden sich nur noch braunrote Flecke. An all diesen Stellen ist der Ausschlag geheilt; nur an den Oberschenkeln und auf den Knien sind vereinzelte Papeln zurückgeblieben. Allgemeinbefinden bei der Entlassung gut. Gewicht 65 *kg*.

Fassen wir die beiden Fälle näher ins Auge, so zeigt sich bei beiden ein offensichtlicher Erfolg der Pilokarpinbehandlung, in besonders eindringlicher Weise bei dem ersten Falle. Während die übrigen angewandten Mittel, Natrium arsenicosum, Chrysarobin, Teer, mit Ausnahme

der Quarzlampe, nichts fruchteten, tritt ein Umschlag mit Einsetzen der Pilokarpinbehandlung ein. An den abgeheilten Stellen sind nur Pigmentierungen zurückgeblieben, an ganz wenigen Stellen bestehen noch die Effloreszenzen. Zu einem ebenfalls fast restlosen Verschwinden der Dermatose kam es bei dem zweiten ausschließlich mit Pilokarpin behandelten Falle nach einer Behandlungsdauer von ca. sechs Wochen. Hier handelte es sich um das erste Krankheitsstadium, das eben erst begonnen und in voller Entwicklung war. Das Pilokarpin, in Abständen von 2 bis 3 Tagen appliziert, wurde im großen ganzen gut vertragen außer etwaigem nachträglichen Übelkeitsgefühl.

Ein Jahr darauf (1914) hat dann Cohen ebenfalls aus der Herxheimerschen Klinik einen Fall, der eine Übergangsform zwischen Parapsoriasis en plâques und Parapsoriasis lichénoide darstellte, zur Veröffentlichung gebracht. Die Behandlung war durch äußere Umstände nur eine kurzdauernde, zeigt aber trotzdem den guten Einfluß des Pilokarpins.

Patient seit Juli 1913 hautkrank. Beginn mit Jucken an beiden Waden, dann Glutäen, Genitale und übrigem Körper. Patient wurde in der Poliklinik mit verschiedenen Pillen und Salben behandelt.

Befallen sind Stamm und Extremitäten. Schleimhäute frei. Die Primäreffloreszenz ist ein stecknadelkopfgroßes, rosarotes bis hellbraunrotes, nicht follikulär stehendes Papelchen mit lichenoidem Glanz. Sie stehen in Plaques zusammengehäuft, sind am Rücken in der Spaltbarkeitsrichtung der Haut angeordnet, am Rumpf und Oberarmen symmetrisch. Schuppung besteht nicht, nur auf Kratzen in geringem Maße. Die Infiltration ist unbeträchtlich. Reizphänomen positiv.

Histologisch findet sich das übliche Bild der Parapsoriasis. Das Stratum papillare ist ödematös und infiltriert, ebenso das Stratum reticulare. Im Infiltrat findet man Rundzellen, runde Bindegewebszellen, spärliche Mastzellen, aber keine Plasmazellen. Das elastische Gewebe überall gut erhalten.

Diagnose: Übergangsform zwischen Parapsoriasis en plâques und Parapsoriasis lichénoide.

Therapie: 7./II. 0·005 Pilocarp. hydrochl. intramuskulär. Darauf ca. 5 Minuten später leichter Schweißausbruch ohne sonstiger Nebenerscheinung.

8./II. Morgens deutliche Provokation der Parapsoriasis. Die Papelchen zeigen eine intensiv rote Färbung und erscheinen sukkulenter.

9./II. 0·01 Pilocarp. hydrochl. intramuskulär. Darauf stärkerer



Schweißausbruch am ganzen Körper. Übelkeit und Brechreiz. Es kommt jedoch nicht zum Erbrechen. Peristaltische Unruhe des Darmes. Mäßiger Speichelfluß, dagegen sehr starke Tränensekretion.

10./II. Die provokatorische Wirkung der Pilokarpininjektionen auf die Parapsoriasis ist stärker als bei den ersten. Über der intensiveren Rötung fühlt man deutlich das stärkere Hervortreten der Papelchen über das Hautniveau.

11./II. 0·01 Pilocarpin. hydrochl. intramuskulär. Allgemeine Reaktionen etwas weniger als am 9./II.

12./II. Provokation des Exanthems wie am 10./II.

13./II. In den seitlichen Schweißrinnen besteht die Wirkung der Pilokarpinprovokation in Form von Rötung und Sukkulenz der Papeln weiter. Auf dem Rücken und namentlich auf der Brust ist die Rötung abgeklungen. Es tritt jetzt eine Beeinflussung der lichenoiden Knötchen in dem Sinne zutage, daß diese einerseits einen mehr gelb-braunen Farbenton angenommen haben, andererseits sich abgeflacht haben.

14./II. 0·01 Pilocarp. hydrochl. intramuskulär. Allgemeine Reaktion wie vorher.

15./II. Die lokale Reaktion der Parapsoriasis erstreckt sich heute hauptsächlich auf die seitliche Thoraxpartien, während die Brust ihre mehr gelbliche Farbe beibehält.

16./II. Patient muß wegen Familienverhältnissen die Klinik verlassen.

Die Parapsoriasis ist auf Brust und Bauch deutlich in Rückbildung begriffen. Die Farbe ist noch weiter ins Bräunliche übergegangen. Bei Inspektion und Palpation läßt sich an Stelle mancher Plaques überhaupt kein Infiltrat mehr nachweisen. In den seitlichen Schweißrinnen besteht noch intensivere Rötung.

19./II. Nachuntersuchung. Befund wie am 16./II. Höchstens ist der Unterschied zwischen den in Abheilung begriffenen bräunlichen Herden an der Vorderseite des Thorax und den noch frisch rot gefärbten in den seitlichen Thoraxpartien noch deutlicher geworden.

20./II. 0·01 Pilocarp. hydrochl. intramuskulär. Reaktion wie bei den früheren Injektionen.

15./III. Patient wurde auf der Versammlung der süddeutschen Dermatologen vorgestellt.

Die Parapsoriasis ist nahezu ganz abgeheilt. Nur ganz vereinzelt finden sich noch lichenoide Papelchen, die aber etwas dunkleren, mehr bräunlichen Farbenton zeigen, als zu Beginn der Behandlung. An Stelle der abgeheilten Plaques finden sich gelbbraune Pigmentierungen.

Einen weiteren Beitrag zur Heilung der Parapsoriasis mit Pilokarpin hat voriges Jahr (1916) Muschter geliefert. Der Fall ist zwar nicht rein mit Pilokarpin bis zu Ende durchbehandelt, da der Patient auf die Medikation — infolge der hohen Gaben — mit Vergiftungserscheinungen

reagierte, zeigt aber infolge der Pilokarpineinwirkung eine offenkundige Beeinflussung. Die Krankengeschichte ist in kurzem folgende:

Patient ist Soldat; keine Lues, keine Tb. in der Familie. Patient errötet leicht und ist leicht erregbar. Hautauschlag besteht seit $2^3/_4$ Jahren, anfänglich kleine, gerötete, stark juckende und fein schuppende Flecke. Lokalisation am Bauch, Brust, später Rücken, Lendengegend, Hüften und Extremitäten. Allmählich sollen kleine Flecken zu leicht schuppenden Herden zusammengeflossen sein. Lazarettbehandlung, bestehend in Anwendung von Pyrogallol, Chrysarobin, Teerbäder, Arsen bisher erfolglos.

Bei Reiben der Haut besteht ausgesprochener Dermographismus, leichte Schuppung und Nachrötung.

Aus dem Krankheitsbild lassen sich drei untereinander verschiedene Formen erkennen:

1. stecknadelkopfgroße bis linsengroße Effloreszenzen von blaßroter oder rotbräunlicher Farbe,

2. gelbe bis braunrote Flecken und flache lichenoide Papeln, die am Stamm und Extremitäten teils getrennt, teils in netzförmiger Gruppierung angeordnet sind,

3. zirkumskripte Flecken und Herde von gelblicher bis weinroter Farbe und runder, ovaler oder streifenartiger Form.

Diagnose: Parapsoriasis en gouttes, lichénoide und en plâques.

Therapie: Behandlung mit Pilokarpininjektionen, anfangs täglich 0·06, dann steigend bis 0·1 pro die. Nach zehntägiger Anwendung muß Pilokarpin ausgesetzt werden, da sich allgemeines Unbehagen, Erbrechen, Magen- und Darmstörungen und Kollapserscheinungen einstellen. Unter Pilokarpin hat sich das Exanthem bedeutend zurückgebildet. Unter Chrysarobinsalben (10%ig) und Teerbädern tritt Heilung ein.

Der weitere Fall, Parapsoriasis en gouttes, stammt aus der Frankfurter Universitätsklinik und wurde nur mit Pilokarpin behandelt. Zur Anwendung kamen erheblich geringere Dosen, 0·0075 *g* nicht übersteigend. Die Patientin erhielt innerhalb drei Wochen neun Injektionen, anfänglich mit einem, dann mit zwei Tagen Zwischenraum. Die Injektionen wurden hier gut vertragen bis auf Erbrechen, das einmal nach einer Injektion auftrat. Die näheren Angaben über den Fall, dessen gute und prompte therapeutische Beeinflussung uns zur Veröffentlichung veranlaßt, sind aus untenstehender Krankengeschichte ersichtlich.

H. S., Schülerin, 15 Jahre alt; Familienanamnese ohne Besonderheiten; keine Hautkrankheiten in der Familie. Patientin ist früher nie krank gewesen, angeblich nie hautkrank. Menses mit 14 Jahren regelmäßig.



Die jetzige Erkrankung begann vor sechs Wochen. Patientin bemerkte Flecken an der Streckseite beider Oberschenkel. Bald darauf traten auch solche am Halse auf, die sich dann über den ganzen Körper verbreiteten. Bei Ausbruch der Flecken bestand geringgradiges Jucken, das jetzt nicht mehr vorhanden ist.

Status praesens: Grazil gebautes, brünettes Mädchen in mittlerem Ernährungszustand und in ihrem Alter entsprechender Entwicklung. Knochenbau, Muskulatur und Fettpolster in normaler Stärke. Lymphdrüsen nicht nachweisbar vergrößert oder verhärtet. Schleimhäute gut injiziert. Reflexe ohne pathologische Veränderungen. Seitens der inneren Organe, Herz, Lungen, Bauchorgane bestehen keine Abweichungen von der Norm. Urin frei von krankhaften Bestandteilen. Körpergewicht bei Eintritt 45·5 *kg*.

Hautbeschaffenheit: Vereinzelte Epheliden im Gesicht. Die Haut des Rumpfes, des Halses und der Extremitäten ist von einem kleinfleckigen, stecknadelkopf- bis linsengroßen Hautausschlag befallen, der teils von mehr hellroter, teils bläulich-roter, aber auch bräunlicher Farbe ist. Frei von Effloreszenzen sind Gesicht, behaarter Kopf, Streckseiten der Ellenbogen und der Knie und die Schleimhäute. An den Händen und Füßen sind sie vorhanden, aber verhältnismäßig spärlicher. Die einzelnen Flecken, die meist im Niveau der Haut liegen und höchstens ganz unbedeutend dasselbe überragen, zeigen dem tastenden Finger nur ein ganz geringes Infiltrat an. Sie sind unscharf begrenzt, in ihrer Form verschieden und erscheinen wie hingespritzt. An mehreren Stellen, so namentlich in der Umgebung der Axillen, auf Streck- und Beugeseiten der Unterschenkel und auf den Fußsohlen weisen die Flecken in ihrem Zentrum eine deutliche Hämorrhagie auf. Die Blutung tritt besonders durch Diaskopie in Erscheinung. Die hämorrhagischen Stellen sind von einem blassen, hellerroten Hof umgeben. Sie erinnern dabei sehr an das Bild einer Purpura. Zum Teil ist an den Flecken eine ganz oberflächliche zentrale Abschuppung zu beobachten. Eine gewisse Gruppierung lassen die Effloreszenzen insofern erkennen, als sie entsprechend den Spaltlinien der Haut angeordnet sind. Dies läßt sich vornehmlich am Rücken beobachten.

Die histologische Untersuchung eines am 1./IV. exzidierten Hautstückchens ergab folgenden Befund, der in der dermatol. Klinik aufgenommen wurde:

H. S., 14 Jahre. Exstirpiertes Hautstückchen vom Rücken. Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin, Kresylechtviolett, elastische Fasern-Färbung nach Weigert, Färbung nach Giemsa. Die Hornschicht bietet im allgemeinen keine Besonderheiten, im Zentrum der Affektion jedoch befindet sich die Auflagerung eines parakeratotischen Schüppchens. Das Rete malpighii durchweg ödematös und an vielen Stellen sind in dasselbe Lymphozyten eingedrungen, die im wesentlichen in der Gegend der basalen Zylinderzellenschicht sich befinden. Die Papillarschicht stark ödematös und vielfach durchsetzt mit Lymphozyten, so daß an manchen Stellen



die Papillen direkt damit erfüllt sind. Eine besonders intensive Leukozytose findet sich um die Kapillaren herum. In den tieferen Schichten der Lederhaut wird die Lymphozytose spärlicher, sie findet sich hier ausschließlich um Drüsen und Haarbälge herum. Die elastischen Fasern sind in der Papillarschicht spärlich vorhanden, so daß hier das Lustgartensche Netz nur eben angedeutet ist. Auch weiter unten im Rete fehlen offenbar viele elastische Fasern bzw. sind sie durch das das ganze Rete durchsetzende Ödem auseinandergerissen. Besondere Veränderungen an den einzelnen elastischen Fasern konnten weder färberisch noch morphologisch konstatiert werden.

Diagnose: Parapsoriasis en gouttes.

Therapie: 21./III. Injektion von Pilocarpin. hydrochl. 1 *ccm* à 0·005. Patientin schwitzt darnach stark. Gewicht 45·5 *kg*.

23./III. Pilocarpin. hydrochl. 0·0075. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

25./III. Pilocarpin. hydrochl. 0·0075; darnach Erbrechen. Die Effloreszenzen sind im Schwinden begriffen, namentlich auf dem Rumpf und den oberen Extremitäten. An den Beinen, in der Umgebung der Fußgelenke vor allem, und jetzt auch an den Fingern sind neue Effloreszenzen mit hämorrhagischem Charakter aufgetreten. Temperatur normal. Gewicht 46·5 *kg*.

30./III. Pilocarpin. hydrochl. 0·005; darnach sehr starkes Schwitzen.

1./IV. Patientin hat Leibschmerzen. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Temperatur normal. Probe-Exzision über dem rechten Schulterblatt

3./IV. Pilocarpin. hydrochl. 0·005.

6./IV. Entfernung dreier Nadeln der Probeexzisionsstellen. Allgemeinbefinden gut.

7./IV. Pilocarpin. hydrochl. 0·005.

10./IV. Pilocarpin. hydrochl. 0·005. Gewicht 47·0 *kg*. Temperatur normal.

13./IV. Pilocarpin. hydrochl. 0·005.

16./IV. Pilocarpin. hydrochl. 0·0075.

Auf Rumpf und oberen Extremitäten sind die Effloreszenzen größtenteils geheilt, ohne Spuren zu hinterlassen; an anderen Stellen zeigen braune Pigmentierungen den Sitz der früheren Effloreszenzen an. An den unteren Extremitäten ist die Heilung weniger weit fortgeschritten. Hier sind auch in den letzten Tagen deutlich hämorrhagische Effloreszenzen aufgetreten.

18./IV. Zur Weiterbehandlung in die Poliklinik als nicht mehr hospitalbedürftig entlassen.

Leider sind wir nicht in der Lage, nähere Angaben über den weiteren Verlauf des Falles zu machen, der durch das Auftreten von Hämorrhagien eine geringe, auch sonst schon beobachtete Modifikation erfährt. Auch über die Dauer des Heilerfolges läßt sich nichts sagen. Eklatant



ist aber der Erfolg der Therapie bei der erst seit 6 Wochen bestehenden, sonst so überaus chronischen Parapsoriasis.

Um auf die pharmakologischen Eigenschaften des Pilokarpins zu kommen, dürfte es genügen darauf hinzuweisen, daß dieses Alkaloid in seiner Wirkung der des Atropins direkt antagonistisch gegenübersteht. Etwa nach 5 bis 10 Minuten tritt bei einer einmaligen Darreichung von bereits 0·005 *g* subkutan oder innerlich Salivation und hierauf Schweißausbruch über den ganzen Körper ein. Es wird dabei während einer zwei- bis dreistündigen Wirkungsdauer eine recht beträchtliche Sekretmenge abgesondert. Bei sehr hohen Dosen tritt Lähmung des Zentralnervensystems ein, eine Folgewirkung, die aber normaler Weise durch die Magen- und Darmsymptome rechtzeitig alarmiert wird. Das Pilokarpin ist bei seiner Anwendung in therapeutischen Dosen, Maximaleinzeldosis 0·02, gefahrlos und wird selbst bei Herz- und Gefäßkrankheiten gut vertragen. Vorsicht ist nur geboten bei schweren Veränderungen des Zirkulationssystems und bei Stauungserscheinungen in der Lunge, bei denen eine Vermehrung einer eventuell eintretenden Bronchialsekretion zu verhüten ist. Auch bei Graviden ist wegen erfolgender Uteruskontraktion seine Anwendung zu meiden.

Für den therapeutischen Gebrauch hat man sich hauptsächlich die diaphoretische Wirkung des Pilokarpins zu Nutzen gemacht. Es findet Verwendung in der inneren Medizin, der Ophtalmologie, der Ohrenheilkunde und auch den Dermatologen ist seine günstige Wirkung bei Alopecie als haarwuchsförderndes Mittel, vornehmlich in der Umgebung des Injektionsgebietes gut bekannt. Auch bei Hautjucken unbekannter Ursache oder ohne anatomische Hautveränderung, bei Prurigo, Urtikaria und bei Psoriasis und Eczema chronicum hat man von seiner Anwendung ein gutes Ergebnis gesehen.

Welches sind nun die Ursachen für die Heilwirkungen des salzsauren Pilokarpins bei der Therapie der Parapsoriasis? Die Beantwortung dieser Frage ist noch nicht eindeutig zu geben. Die Erkenntnis der pharmakodynamischen

Einzelwirkung fehlt, wie so oft, auch hier. Die Hauptheilwirkung des Pilokarpins wurde meist der hervorgerufenen gesteigerten Sekretionstätigkeit zugeschrieben. Aber schon Herxheimer und Köster haben darauf hingewiesen, daß bei der Pilokarpinwirkung auf Parapsoriasis großes Gewicht auf die erzeugte gute Durchblutung und Ernährung der Haut unter gleichzeitiger Wärmezunahme zu legen ist. Die Verbesserung der Zirkulation der Haut und ihre Temperatursteigerung wird wohl auch die Ursache für die günstige photochemische Wirkung der Sonnenbäder und der Röntgenbestrahlung gewesen sein. Auch die durch Milzkontraktion erzeugte Leukozytose mag einen gewissen Einfluß haben, was allerdings weniger wahrscheinlich ist. Nicht außer acht zu lassen ist ferner, daß gleichzeitig eine Steigerung des Gesamtstoffwechsels überhaupt einsetzt und daß, da ja innige Wechselbeziehungen zwischen Haut und Gesamtorganismus allgemein bestehen, auf diesem Wege die krankhaften Veränderungen der Haut günstig beeinflußt werden.

Es besteht also die Tatsache, daß wir in der Anwendung des Pilokarpins sowohl im akuten als auch im chronischen Stadium der Parapsoriasis Heilerfolge haben, die wir bei keinem anderen Mittel in so prompter und gleichmäßiger Weise verzeichnen können. Ob wir es mit Dauererfolgen zu tun haben, ist aus unseren Fällen nicht zu ersehen, da eine längere Beobachtungszeit fehlt, und dann auch die Behandlung mit Pilokarpin noch so jungen Datums ist, daß längere systematische Beobachtungen ja nicht vorliegen können. Immerhin zeigt der Heilerfolg der mit Pilokarpin behandelten Parapsoriasisfälle, daß die Anwendung dieses Mittels aus dem Stadium des therapeutischen Experimentes herausgetreten und zu einer brauchbaren Bereicherung der Therapie dieser sonst so schwer angreifbaren Dermatose geworden ist.

Zum Schlusse sei mir gestattet, Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Karl Herxheimer für seine freundliche Anregung zu dieser Arbeit ergebenst zu danken.



Literatur.

A. D. S. = Archiv für Dermatologie und Syphilis.
D. W. = Dermatologische Wochenschrift.
D. Z. = Dermatologische Zeitschrift.
D. Zb. = Dermatologisches Zentralblatt.
M. f. p. D. = Monatshefte für praktische Dermatologie.

Arndt, G. Fall von Erythrodermie pityriasique en plâques disséminées oder Parapsoriasis en plaques (Brocq). Sitzg. d. Berl. dermat. Ges. v. 5./III. 1909. D. Z. Bd. XVI. p. 509. — Arndt, G. Über Brocqsche Krankheit (Erythrodermie pityriasique en plâques disséminées) nebst einigen Bemerkungen zur Frage der Parapsoriasis. A. D. S. Bd. C. 1910. p. 1. — Arndt, G. Dem. Fall zur Diagnose. Berl. dermat. Ges. Sitzg. v. 10./III. 1914. D. Z. Bd. XXI. 1914. p. 625. — de Beurmann, Wickham und Degrais. Radiumbehandlung der Parapsoriasis. Tribune med. 1907. Nr. 44. Ref. M. f. p. D. 1908. Bd. XLVII. p. 330. — Bizzozero, E. Über die Parapsoriasis en plâques. Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle. Ref. D. W. Bd. LVI. Nr. 10. 1913. und A. D. S. 1913. Bd CXV. p. 787. — Brocq, L. Les erythrodermies pityriasiques en plaques disséminées. Révue générale clin. et therapeut. 1897. Ref. A. D. S. 1899. Bd. L. p. 273. — Brocq, L. Les parapsoriasis. Ann. de derm. et de syph. 1902. p. 433 Ref. A. D. S. Bd. LXVI. 1903. p. 257. — Brocq, L. Traité élémentaire de dermatologie practique. Tome second. 1907. p. 364. — Brandweiner. Dem. Verhandlgn. d. Wien. derm. Ges. Ref. A. D. S. 1912. Bd. CXII. p. 387. — Buček, Augusta. Beiträge zur Kenntnis der Parapsoriasis (Brocq) Inaug.-Diss. Zürich 1903. M. f. p. D. 1903. Bd. XXXVII. p. 141. Ref. A. D. S 1905. Bd. LXXIV. p. 129. — Callomon. Zur Kenntnis der Brocqschen Krankheit. A. D. S. 1913. Bd. CIV. p. 503. — Casoli, V. Dermatosi squamose anomale et dermatosi pitiriasiforme. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. 1900. Ref. Ann. de Dermat. 1903. p. 524. zit nach Arndt. — Civatte, A. Les parapsoriasis de Brocq Paris 1906. zit. nach Arndt. — Cohen, E. Über einen Fall von Parapsoriasis. D. Z. Bd. XXI. 1914. p. 839. — Cohn, Willy. Über vier Fälle von Pityriasis lichenoides chronica. D. Zb. 1915. 18. Jahrg. — Crocker, R. Lichen variegatus. The Brit. Journ. of Derm. Jan. 1900. — Crocker, R. Dem. Parakeratosis variegata on lichen variegatus. Lond. derm. Ges. 12./XII. 1900. Brit. Journ of Dermat. 1901. Vol. XIII. p. 19. Ref. Ann. de Derm. et de Syph. 1901. p. 484 und M. f. p D. 1901. Bd. XXXII. p. 299. — Crocker, R. Xantho-erythrodermia perstans. Brit. Journ. of Derm. April 1905. XVII S. orig. Ref. M. f. p. D. 1905. Bd. LX. p. 607. — Ehrmann. Dem. Pityriasis lichenoides. Verh. d. Wien. derm. Ges. 4./III. 1902. (Disk.: Matzenauer, Neumann.) Ref. A. D. S. 1903. Bd. LXVI. p. 426. — Ehrmann. Dem. Pityriasis lichenoides chronica. Wien. klin. Woch. 1906. p. 1297. — Finger. Dem. Verh. d. Wien. derm. Ges. Ref. A. D. S. 1912. Bd. CXII. p. 267. — Fox, Colcotte an Mac Leod, J. M. H. On a case of Parakeratosis variegata Brit. Journ. of Derm. 1901. Ref. A. D. S. 1903. Bd. LXVI. p. 257. — Fox, Wilfried. Dem. Pityriasis lichenoides chronica on Lichen variegatus. Verh. d. Royal Soc. of Med. Sitzg. v. 14./XII. 1911. Ref. A. D. S. 1912. Bd. CXII. p. 273. — Frendl. Dem. Fall von Pityriasis lichenoides chronica. Wissenschaftl. Verein d. Militärärzte d. Garnison Wien. Sitzg. v. 16./XII. 1901. Ref. Wien. klinische Wochenschr. 1902. p. 807. — Himmel, I. M. (mit Nachtrag von Jadassohn) Über Dermatitis psoriasiformis nodularis (Pityriasis lichenoides chronica). A. D. S. 1903. Bd. LXV. p. 47. — Heller, F. Über die Beziehungen der

Parapsoriasis en gouttes zu der Brocqschen Krankheit. A. D. S. 1911. Bd. CVIII. p 71. — Hensel. Dem. Abende im Allg. Krkhs. St. Georg Hamburg. Dem. Fall v. Pityriasis lichenoides chronica. 15./X. 1910. A. D. S. 1912. Bd. CXII. p. 408. — Herxheimer und Köster. Über therapeutische Versuche mit Pilocarpin. hydrochl. bei Parapsoriasis. Berl. klin. Wochensch. Nr. XLVIII. — Hodara, D. Ein Fall von Parakeratosis variegata (Unna). Exanthema psoriasiforme lichenoides (Jadassohn), Parapsoriasis, en gouttes (Brocq). Übers. v. Frühwald. D. W. 1912. Bd. L. p. 848 u. p. 877. — Jadassohn. Über ein eigenartiges, psoriasiformes und lichenoides Exanthem. Verh. d. Deutsch. derm. Ges. IV. Kongreß 1894. p. 524. — Jadassohn. Beiträge zur Kenntnis des Lichen nebst einigen Bemerkungen zur Arsentherapie. Kap. II. Dermatitis psoriasiformis nodularis (Pityriasis lichenoides chronica). A. D. S. Festschrift zu Ehren Moritz Kaposi. Wien 1900. p. 880. — Jadassohn. Fall zur Diagnose: Erythrodermie pityriasique en plâques disséminées? Verh. d. Deutsch. dermat. Ges. IX. Kongreß. Bern 1906. p. 398. — Juliusberg, F. Über einen Fall von psoriasiformem und lichenoidem Exanthem. A. D. S. 1897. Bd. XLI. p. 257. — Juliusberg, F. Über die Pityriasis lichenoides chronica. A. D. S. 1899. Bd. L. p. 351. — Juliusberg, F. Dem. 3 Fälle von Pityriasis lichenoides chronica. Verh. d. Breslauer derm Vereinigung 5./II. 1910. Ref. A. D. S. 1900. Bd. LIII. p. 390. — Juliusberg, F. Dem. 3 Fälle von Pityriasis lichenoides chronica (Diskussion: Spiegler, Herxheimer, Kaposi). Verhandl. der Deutsch dermat. Gesellsch. VII. Kongreß 1901. p. 317. — Karschin. Parapsoriasis lichénoide Brocq. Dermatologia 1913. Sept. Bd. II. Ref. D. W. 1913. Bd. LVII. p. 1358. — Klausner, E. Die Beziehungen der Unnaschen Dermatose Parakeratosis variegata zur Pityriasis lichenoides. D. W. 1913. pag. 469. — Kreibich, K. Über 6 Fälle von Pityriasis lichenoides chronica. Wiener klin. Wochenschr. 1902. pag. 674. — Kreibich, K. Dem. Pityriasis lichenoides chronica (Diskussion: Matzenauer, Neumann). A. D. S. 1902. Bd. LIX. pag. 267. — Kuznitzky. Dem. dreier Fälle von Parapsoriasis (Brocq). Verh. der Breslauer dermat. Vereinig. Sitzung 10./VIII. 1912. A. D. S. 1912. Bd. CXII. pag. 422. — Lewtschenkow, D. Zur Klinik und Histologie des Lichen variegatus R. Crocker (Parapsoriasis lichénoide Brocq). D. W. 1913. Bd. LVI. pag. 501. — Linser. Dem. Pityriasis lichenoides chronica. 78. Vers. Deutscher Naturfreunde und Ärzte in Stuttgart. Sept. 1906. Refer. D. Z. 1906. p. 275. — Little, G. Parapsoriasis en plâques. Derm. Soc. of London. 4./V. 1902. Brit. Journ. of Derm. 1902. p. 218. — Little, G. Parapsoriasis en plaques. The derm. Soc. of Graet Britain and Ireland Marsch 28. 1906. The Brit. Journ. of Derm. XVIII. 1906. pag. 185. zit. nach Arndt. — Little, G. Fall von Parapsoriasis en plaques. Dem. Royal-Soc. of Medicine. Derm. Sektion. Sitzung 21./I. 1915. Ref. Brit. Journ. of Derm. Ref. D. W. 1915. Bd. LXI. p. 868. — Mac Leod. Fall zur Diagnose Parapsoriasis en plâques. Verh. der Royal Soc. of Med. Sitzg. 16./VIII. 1911. A. D. S. 1912. Bd. CXII. p. 272 — Marcuse. Dem. Dermatitis nodularis psoriasiformis. Berliner derm. Ges. 12./VI. 1906. Ref. M. f. p D. 1906. Bd. XVIII. pag. 13. — Meneau, J. Un nouveau cas de Parakeratosis variegata. Journ. des mal. cut. et syph. XIV. 1902. p. 328. Ref. A. D. S. 1903. pag. 463. — Muschter. Über einen Fall von Parapsoriasis, sämtliche 3 Typen in einem Fall vereint. A D. S. 1916. Bd. CXXI. p. 918. — Morris, Malcolm und Dove, S. E. Ein Fall von Parakeratosis variegata. The Brit. Journal of Derm. 1910. Ref. D. W. 1910. Bd. LI. p. 315. — Möller und Afzelius. Dem. Dermatitis nodularis (Jadassohn) s. Parapsoriasis (Brocq). Derm. Ges. in Stockholm. 28./V. 1903. Ref M. f. p. D. 1904. Bd. XXXVIII. pag. 16. — Neisser, A. Zur Frage der lichenoiden Eruptionen. Verh. der Deutschen derm. Ges. IV.

Kongresses 1894. p. 495. — Neumann. Über Pityriasis lichenoides chronica. Allgem. Wiener Med. Zeitung. 1904. Nr. 17 und 18. — Nobl. Dem. Pityriasis lichenoides chronica. Wiener dermat. Ges. Sitzung vom 23./I. 1907. Ref. M. f. p. D. 1907. Bd. XXXXIV. pag. 352. — Oppenheim. Dem. Verh. der Wiener derm. Ges. Sitzung 6./XII. 1911. A. D. S. 1912. Bd. CXII. p. 267. — Pautrier, Fernet und Françon. Parapsoriasis en gouttes bei einer Syphilitischen. Bulletin de la Soc. Française de Derm. et de Syph. Ref. D. Wochenschr. 1913. Bd. LVI. — Pinkus, F. Ein Fall von psoriasiformen und lichenoidem Exanthem A. D. S. 1898. Bd. XXXXIV. Festschrift für Philipp Josef Pick. II. Teil. pag. 81. — Pernet, G. Xantho-erythrodermia perstans. Brit. Journal of Derm. Dez. 1906. Dem. 9./X. 1904 in der Londoner Derm. Ges. zit. nach Arndt. — Perkel. Dem. Fall von Parapsoriasis en gouttes à squâmes adherentes bei einer Syphilitikerin. (Disk.: Glawtsche.) Derm. Ges. in Odessa 2./III. 1913. Ref. D. W. 1913. Bd. LVII. p. 235. — Polano. Fall zur Diagnose: Erythrodermie pityriasique en plâques disséminées. Verh. der Deutschen dermatologischen Gesellschaft. X. Kongreß. Frankfurt a. M. 1908. p. 198. — Riecke. Zur Kenntnis der Pityriasis lichenoides chronica. A. D. S. 1907. Bd. LXXXIII. pag. 51, 205, 411. — Riecke. Artikel: „Pityriasis lichenoides chronica" in Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten herausgeg. von Riecke. Jena 1909. pag. 145. — Rille. Artikel: „Hautatrophie" in Enzyklop. der Haut- und Geschlechtskrankheiten herausgeg. von Lesser, Leipzig 1900. pag. 214. — Rille. Ein Fall von Pityriasis lichenoides chronica. Dem. Verh. d. Kongresses f. innere Medizin. Leipz. 1904. Bd. XXI. p. 567. — Scherber. Dem Verh. der Wiener dermat. Gesell. im Juni 1912 A. D. S. 1912. Bd. CXII. pag. 1014. — Spiegler. Dem. 5jähr. Knabe mit Pityriasis lichenoides. Verh. der Wiener dermat. Ges. Sitzung vom 23./XI. 1904. Ref. A. D. S. 1905. Bd. LXXV. pag. 112. (Disk.: Neumann, Spiegler). — Terebinsky. Dem. Fall von Parapsoriasis. Russ. Derm. Ges. Sitzung vom 28./I. 1912 und 25./II. 1912. Ref. D. W. 1912. Bd. LIV. p. 442, 464. — Török, L. In zerstreuten Flecken auftretende schuppende Erythrodermie. Pester Med.-Chir. Presse 1901. Nr. 1. — Török, L In zerstreuten Flecken auftretende schuppende Erythrodermie. Mraceks Handbuch der Hautkrankheiten. Band I. 1902. pag. 795. — Unna, Santi, Pollitzer. Über die Parakeratosen im allgemeinen und eine neue Form derselben (Parakeratosis variegata). M. f. p. D. 1890. Bd. X. p. 444. — Verres, D. F. Drei Fälle von Parapsoriasis Gyógyászat 1909. Nr. 23. Ref. M. f. p. D. 1909. Bd. XLIX. pag. 231. — Werther. Über einen Fall von Pityriasis lichenoides (besser: polymorpha) chronica, welcher die drei Typen der Parapsoriasis vereint. D. Z. 1915. Bd. XXII. pag. 320. Bemerkungen zu vorstehender Arbeit von Leibkind und Entgegnung hierauf von Werther. D. Z. 1915. Band XXII. p. 671. Diskussionsbemerkung zu Werthers Arbeit von Neisser und Erwiderung zu den obigen Diskussionsbemerkungen. D. Z. 1916. Bd. XXIII. — Wisnieweki, J. Über Parapsoriasis Brocq. Polnische Zeitschrift für Dermat. und Venereologie 1913. Nr. 1. — 3. Ref. D. W. 1913. Bd. LVII. pag. 1356. — White. Cases of Brocqs Erythrodermie pityriasique en plâques disséminées. Journ. of cutan. and gen.-urin. dis. Dez. 1900. p. 536. Ref. M. f. p. D. 1901. pag. 212. — White. Erythrodermie pityriasique en plaques disseminees. The Journal of cut. des. incl. Syph. Vol. XXI. Nr. 4. 1903. p. 153. M. f. p. D. 1903. Bd. LVII. p. 185. — v. Zumbusch. Dem. Fall von Pityriasis lichenoides chronica. Verh. der Wiener derm. Gesell. Sitzung vom 23./XI. 1904. Ref. A. D. S. 1905. Band LXXV. pag. 113.

Zur Kenntnis und Differentialdiagnose syphilitischer Stigmata.

Kasuistischer Beitrag.

Von Privatdozent Dr. **Karl Ullmann.**

(Hiezu Taf. LV—LX.)

Unter der Bezeichnung „syphilitische Stigmata, Degenerationsmerkmale," hat man im Verlaufe vieler Jahrhunderte eine große Anzahl verschiedener Merkmale zusammengefaßt, die zum großen Teil auf der Haut aber auch in der Mundhöhle, an anderen Schleimhautgebieten, den Zähnen, dem Knochensystem, an verschiedenen Visceralorganen, im Nervensystem und anderen Orts zu stande kommen.

Auch Unterbildungen von Organen, Mißbildungen, psychische Ausfallserscheinungen, Schwachsinn oder andere geistige Defekte und Minderwertigkeiten aller Art gelten mit mehr oder weniger Recht als Folgen akquirierter, häufiger als Folge hereditär-syphilitischer Infektionen, mitunter auch einer Syphilis der Aszendenten vor 2 bis 3 Generationen. Solche Stigmata sind durchaus nicht immer als Ausdruck einer ausgeheilten oder latenten, sondern auch virulenten Lues betrachtet werden.

Hier soll nur von den weit selteneren Stigmata nach akquirierter Syphilis die Rede sein.

Wird der Begriff eines Stigma ganz im allgemeinen und sinngemäß auf ein unveränderliches Merkmal angewendet, so muß dies wohl auch für das sogenannte



syphilitische Stigma Geltung haben. Es dürfen für letzteres, was bisher wohl viel zu wenig scharf geschah, bloß solche Gewebsveränderungen angesprochen werden, welche wohl, als sichere Folgen vorausgegangener syphilitischer Infektion und Gewebsschädigung — direkt oder indirekt, also auch auf trophischem Wege zu stande gekommen — gelten können, welche aber doch nicht mehr als Ausdruck eines syphilitischen Symptomes, nicht mehr als Sitz der Spirochaete pallida aufzufassen sind. Es muß sich bei dem Stigma also um ein durch den Syphilisprozeß nicht mehr beeinflußbares Merkmal, eine rein degenerative Organveränderung handeln. Hiebei kann das Individuum selbstverständlich immer noch anderwärts Spirochaetenträger sein, entweder nebenher oder kurz vor oder auch nach Auftreten von Stigmata immer noch von vollvirulenten syphilitischen Symptomen befallen worden sein oder werden.

Den engeren reinen Begriff des syph. Stigmas gewinnen wir allerdings dann von solchen Degenerationsmerkmalen, wenn sie wohl durch die Syphilis am Individuum hervorgerufen wurden, aber das Individuum selbst von der Infektion geheilt d. i. frei von Spirochaeten ist und demgemäß in seinem Blute keine positive W.-Reaktion mehr nachweisbar ist, eine solche nicht mehr — ohne Reinfektion — zustande kommen kann. Daneben kann im obigen Sinne ein etwas weiterer Begriff des Stigma ganz logisch und zweckmäßig immer noch bestehen bleiben, wenn solche degenerative Merkmale an einem noch latent syphilitischen Individuum in Erscheinung treten, selbst auch neben sicheren und manifesten syphilitischen Symptomen.

Wenn also beispielsweise Edmund Fournier in seinem bekannten Werke über Syphilis hereditaria tarda[1]) unter den vielen Stigmata der Syphilis hereditaria tarda, Wachstumsstörungen aller Organe, Mißbildungen, besonders der Knochen und Zähne, Ektopie der Blase, der Hoden, Hodenatrophie, gewisse Krankheitsanlagen, wie z. B. Hämoglobinurie, Leukämie, dann als degenerative Zeichen, Ektasien der Hautvenen, Hypotrophien der Zehen, Hypo-

[1]) Übersetzt von Karl Rieß in Stuttgart, Leipzig 1908.

plasien aller Art, überzählige Brustwarzen, Infantilismus. Riesenwuchs, neben Nervensymptomen, wie Pupillendifferenzen, vollständigem Fehlen der Patellarreflexe, auch noch „ausgesprochene Ostitiden, Gummata der Knochen und der Haut anführt, „die am Gesäß und an den Schenkeln verteilt, schon durch ihre Anordnung als Stigma wirken," so wird hier der Ausdruck Stigma offenbar mit Unrecht bald als echtes Degenerationsmerkmal, bald als vollvirulentes syphilitisches Symptom, ja selbst in gemischtem Sinne verwendet. Dies aber ist geeignet, geradezu Verwirrung hervorzurufen, jedenfalls erscheint es nicht logisch und zweckmäßig.

Es würde hiedurch der an sich sehr charakteristische, für den Hauptgesichtspunkt der „Virulenz" wertvolle Ausdruck „Stigma" etwa auf das Niveau der altgebrauchten „Corona veneris" herabgesetzt, dann wäre es aber wohl besser, den Begriff „Stigma" in Hinkunft nicht mehr als „Degenerationsmerkmal", sondern als Folgeerscheinung zu gebrauchen. Degenerationsmerkmale sind aber nach aller unserer Erfahrung rein avirulente Toxinschädigungen oder trophische Folgezustände, die mit virulenten nicht gemengt werden dürfen. Ich erinnere nur an die Nachkommen der Alkoholiker mit ihren typischen Hypoplasien und anderen Degenerationszeichen.

Die Entscheidung für das Zutreffen der Auffassung syph. Organveränderung als Stigma (Degenerationsmerkmal) oder als Symptom war zu allen Zeiten für manche Organveränderungen leicht, z. B. für solche in der Haut oder im Knochensystem, für andere wieder (Gefäß-, Nerven-System u. a.) besonders schwierig. Langwierige klinische Untersuchungen und oft doch nur Vermutungen haben bis in die letzte Zeit hiefür die einzige Grundlage abgeben müssen.

Nun haben wir heute und schon seit Schaudinns Spirochaetenfund (4. Kongreß der D. D. G. Bd. 1906) und Wassermanns Fund einer spezifischen Blutreaktion (1908) weit bessere, oft entscheidende Beweismittel für die wahre Bedeutung solcher Hautveränderungen. In letzter



Zeit noch die serologisch-cytologische Untersuchung des Liquor, auch die Luetin-(Pallidin-)Reaktion.

Man sollte also unbedingt zwischen Stigma und Krankheitssymptom unterscheiden; für die Lues gilt:

Ersteres muß immer von Spirochaeten frei sein und kann oft, wenn auch durchaus nicht immer an einem spirochaetenfreien Individuum auftreten. Als syph. Symptom hingegen wird jeder pathologische Organbefund bezeichnet werden müssen, der noch Änderungen ausgesetzt oder der, wenn auch noch so lange unverändert und beschwerdefrei bestehend, dennoch lokal positiven Spirochaetenbefund ergibt und dessen Träger positiven Wassermannschen Blutbefund aufweist oder bei dem wenigstens lokal spezifische chronisch entzündliche Gewebsveränderungen neben + W. zu finden sind.

Eigentlich wäre der engere Begriff des syphilitischen Stigmas nur für solche Organveränderungen, Defekte, Ausfallerscheinungen zu reservieren, wo sowohl die Lokalerscheinung als auch der Träger selbst infektionsfrei, der W.-Blut- und der Liquorbefund demgemäß auch definitiv negativ geworden ist oder stets negativ waren; denn es könnte sich in speziellen Fällen auch nur um ein temporäres Freisein von Spirochaeten, um ein Spärlichwerden derselben handeln, so daß deren Nachweis z. Z. erschwert und diese zu späterer Zeit z. B. nach einer Schwächung des Organismus durch interkurrente Krankheiten, wieder zur Proliferation gelangen könnten.

Denn s. Stigmata sind nach ihrem Zustandekommen abgeschlossene Merkmale, die weiteren Veränderungen, wenigstens durch das Zutun der syphilitischen Infektion nicht mehr ausgesetzt sind und eben gerade dadurch ihre charakteristische Form auch ihre diagnostische Wertung erlangen. Nicht immer ist aber, wie oben angedeutet, der Begriff Stigma, bzw. syphilitisches Stigma in diesem Sinne gebraucht worden.

Es erscheint nun auch notwendig, daß in Hinkunft bei der Revision aller der verschiedenen klinischen Feststellungen über die Formen und den Verlauf der Syphilis



dieser Gesichtspunkt genauer berücksichtigt werde und dies insbesondere mit Rücksicht auf die Neugestaltung der Syphilislehre durch die Wassermannschen Blut- und Spirochaetenbefunde. Bei inneren Organdefekten oder Funktionsausfall wird, vornehmlich, wenn nicht ausschließlich die Wassermannsche Blutprobe bei Infiltrationen, Narben, Pigmentanhäufungen in der Haut, wohl ebenfalls die Wassermannsche Blutprobe, daneben auch nach Tunlichkeit die fragliche Gewebspartie, histologisch und bakteriologisch untersucht, in Betracht gezogen werden müssen.

Was hier von syphilitischen Stigmata gegenüber virulenten Syphilissymptomen angefordert wird, gilt selbstverständlich auch für andere insbesondere für die gewerblichen Stigmata gegenüber den Gewerbedermatosen. Typische Schwielen, wie Hautverfärbungen, Hautaffekte etc. gelten als mehr oder weniger bleibende Merkmale gegenüber den fließenden Formen der gewerblichen Exzeme, Geschwüre etc. Vergl. diesbezüglich das Vorwort des kurz nach Kriegsbeginn erschienenen I. Heftes des Werkes: Schädigungen der Haut durch Beruf und Gewerbe. Herausg. von K. Ullmann und J. Rille, Leipzig, bei L. Voss 1914.

Unter einem ziemlich großen Material von einschlägigen Fällen unter den Syphilitikern des Festungsspitales I sind es nun besonders 3 Fälle gewesen, die sämtlich auch jetzt[1]) noch und alle schon länger als mindestens ein 1 Jahr in Beobachtung stehen und die Erscheinungen an ihrer Haut zeigten, von denen zwei in diesem Sinne als echte Stigmata aufgefaßt werden können, der dritte, in klassischer Weise, trotz eminenten Verdachtes, als solches abgelehnt, ausgeschlossen werden konnte.

Der erste betrifft einen Fall von makulöser Hautatrophie, die sich im unmittelbaren Anschlusse an eine Roseola specifica recidivans entwickelt hatte.

Der zweite Fall ein längst bestehendes eigentümliches Pigmentexanthem in der Anordnung von großmakulösen Roseolaflecken, das nun schon gewiß über 2 Jahre unverändert persistiert.

Der dritte ein Pigmentexanthem eigener Art, das wahrscheinlich auf Variola vera zurückzuführen, mindestens $1^1/_2$ Jahre vorbestehend, keine Beziehungen zur Lues nachweisen ließ.

[1]) Mai 1916.



Fall I. Makulöse Hautatrophie im Anschlusse an ein luetisches Exanthem.

Krankheitsgeschichte:

Am 11. August 1915 wuchs der 46jährige Korporal der Wachkompagnie, A. Ferlatti, gebürtig aus Triest, italienischer Nationalität, dem Krankenstand der IV. Abteilung des Festungsspitales 1 zu.

Er kam wegen einer beträchtlichen Schwellung des Penis und des Hodensackes von besonderer Intensität. Außerdem zeigte er nun auch ein roseolaartiges, ziemlich reichliches Exanthem. Er gab an, niemals früher venerisch erkrankt gewesen zu sein und auch sonst außer an einigen Kinderkrankheiten niemals an einer schweren Krankheit gelitten zu haben.

Die Schwellung des Hodensackes und der Penishaut sollen sich im Anschlusse an einen Fall entwickelt und in der letzten Zeit rasch zugenommen haben.

Status praesens: Ziemlich großer, mittelkräftiger Mann von normalem Knochenbau und mäßig entwickelter Muskulatur, die Hautdecken auffallend schlaff, Thorax etwas flach, die Untersuchung der Lungen ergibt beiderseits hellen vollen Schall, normale Atmungsgeräusche, keinen Anhaltspunkt für eine tuberkulöse Spitzenaffektion. Am Genitale zeigt sich eine mächtige pralle und deutliche Schwellung der phimotischen Präputialhaut, das Skrotum ist enorm, etwa auf das $2^1/_2$- bis 3fache vergrößert, jedoch die Haut nicht sonderlich derb, sondern teigig weich, wie ödematös. Die Falten der Tunica Dartos sind völlig verstrichen. Hoden und Nebenhoden schwer, aber doch deutlich tastbar, eher kleiner als normal, aber weich. Das Präputium läßt sich wegen der Schwellung nur mühsam und teilweise über die schlaffe Eichel streifen. Keinerlei Sekret aus der Urethra oder dem Präputialsack. Nirgends Erscheinungen eines Ulzerationsprozesses. Hingegen zeigt sich gegen den Sulcus cororanius eine nicht derbe zarte Erosion zum Teil in Überhäutung begriffen. Der Patient leugnet absolut, jemals früher wissentlich einen genitalen Geschwürsprozeß oder eine Eiterung gehabt zu haben.

Die Form des Penis gleicht im ganzen einer großen Trompete. In der Penishaut sind keinerlei derbe Stränge oder Knoten tastbar. Der Dorsallymphstrang mit den Dorsalgefäßen nur eben tastbar, die Lymphdrüsen der Leistengegend sind palpabel, aber nur sehr wenig vergrößert und nicht auffallend derb.

Irgendwelche Narben, Suffusionen oder Pigmentationen nach der angeblich vor einiger Zeit erfolgten Verletzung durch Fall auf die Gegend des Genitales sind nirgends merkbar.

Auf dem Stamme zeigt sich allenthalben und ziemlich symmetrisch ein roseolaähnliches, großfleckiges, reichliches Exanthem, teilweise in symmetrischer Anordnung, am meisten an den Schultern und der Rückenhaut, aber auch an den übrigen Teilen des Rumpfes und der übrigen Extremitäten. Dortselbst ist er viel spärlicher.



Was die einzelnen Flecke selbst betrifft, so sind dieselben bis kronenstückgroß, meist kleiner und rundlich, nirgends quaddelartig über das Niveau der Haut ragend und sollen dies auch nach Angabe des Patienten früher nicht gewesen sein und nie gejuckt haben. Patient gibt jedoch an, darüber keine genauen Angaben machen zu können und von den Flecken überhaupt erst seit wenigen Tagen Kenntnis zu haben. Nirgends bestehen Exkoriationen an der Oberhaut. Die Mehrzahl der bestehenden Flecke zeigt nun im Zentrum oder auch in einem größeren unregelmäßigen begrenzten Teile des Areales eine deutliche Vertiefung, eine dellenförmige Einsenkung, wodurch das Exanthem, von der Entfernung besehen, einen bläulichen Ton gewinnt. Über einzelnen Einsenkungen ist die Oberhaut zigarettenpapierartig faltbar, zum Teil in größere Falten legbar und deutlich atrophisch, nirgends aber vorgestülpt. Manche der Flecken sind geradezu kreisrund, manche auch unregelmäßig, längsoval, auch eckig begrenzt. An einzelnen Partien des Rumpfes und der Schultern finden sich diese Flecken in Gruppen formiert.

Manche davon sind auffallend hellrosarot. An vielen Stellen zeigt das Exanthem das Aussehen eines syphilitischen makulopapulösen Exanthems. Der um das anscheinend etwas erhabene, in Wirklichkeit aber gedellte Zentrum fast überall vorhandene rosa- bis bläulichrote Hof ist verschieden breit u. zw. an vielen Stellen breiter als die Delle, nur an manchen Stellen saumartig schmal. An den Beugeflächen der oberen Extremitäten ist das Exanthem am meisten einer syphilitischen Roseola ähnlich, aber auch dort finden sich die charakteristischen zentralen Dellen.

Die Anordnung des Exanthems im Bereiche der Rückenhaut bis zum Kreuzbein, wo dasselbe sich auffallend scharf in der Gürtellinie nach unten hin begrenzt, ist noch dichter als vorn am Thorax. Im Bereiche des Gesichtes, des Kopfes, im oberen Teil des Nackens und Halses und an den unteren Extremitäten bis auf wenige Andeutungen und vorne an den Oberschenkeln finden sich keine Exanthemflecken. Die Haut ist im ganzen wohl auffallend schlaff, aber nirgends anderweitig pathologisch verändert.

Die Mundschleimhaut ist in den vorderen Partien normal, keine Leukoplakie der Wangen- oder Zungenschleimhaut, dagegen am Frenulum linguae eine linsengroße, speckig belegte Erosion und eine beträchtliche Angina specifica zeigen die Lues II. Zungengrund leicht atrophisch. Rachenschleimhaut stark gerötet, Patient ist mäßiger Raucher.

Nasen- und Kehlkopfschleimhaut gibt nichts Abnormes. Spirochaetenbefund aus der Erosion der Glans penis negativ. Die Blutuntersuchung ergibt mittelstark ++ W.

Der Patient bekommt nun innerhalb der Zeit vom 12. August bis zum 4. November allwöchentlich eine Quecksilberinjektion und zwar einerseits von Salizylquecksiber 20%, anderseits (auf der anderen Gesäßhälfte) Oleum cinereum 20%, jedesmal beiderseits genau dem Metallwert von 7 *cg* entsprechend.

Wegen beträchtlicher stärkerer Schmerzen und Schwellungen auf der Seite der Salizylquecksilberinjektionen werden nach der zweiten



Salizylinjektion nunmehr graue Ölinjektionen gegeben, außerdem noch ein Hodenverband.

18. August. Die Schwellung des Hodensackes ist wesentlich zurückgegangen. Das leicht indurative Ödem des Penis ist nahezu unverändert.

23. August. Status fere idem an der Haut. Die Exanthemflecken sind etwas abgeblaßt, an vielen Stellen sind die atrophischen Partien aber deutlich größer geworden und haben den Rand der Flecke erreicht.

Diagnose: Lues II. Oedema indurativum, Penis et Scroti, Exanthema maculo-papulosum verisimile syphiliticum, Atrophia cutis maculosa acutissima.

Am 23. August erhält der Patient die 1. Salvarsaninjektion 0·4.

1./IX. Patient klagt über Schmerzen an der Gesäßhälfte der Salizyl-Hg.-Injektionen, dortselbst starke Schwellung.

Am 7./IX. zweite Blutuntersuchung. Marinestabsarzt Dr. Dworski, Marinespital. W. +++. Zweite Salvarsaninfusion 0·4.

9./IX. Exzision einer kleinen atrophischen Hautstelle von der vorderen Schultergegend.

14./IX. Dritte Salvarsaninfusion 0·4.

18./IX. Da Patient noch Schmerzen hat und Salizylquecksilber verweigert, von da ab nur mehr Oleum cinereum.

Am 18., 24., 30. IX., 12., 20., 29. X. je eine graue Ölinjektion intramuskulär.

Am 20./IX. und 4./X. je eine 4. und 5. Altsalvarsaninjektion von 0·5.

Allgemeinbefinden gänzlich ungestört.

Die Schleimhauterscheinungen sind seit einigen Tagen vollständig geschwunden, Wassermann immer noch ++.

Am 4./XI., also nach einmonatlicher Pause, erhält Patient nochmals eine 6. Neosalvarsaninjektion von 0·75.

Das Ödem des Skrotums ist fast vollständig zurückgegangen.

Die Haut des Penis und des Präputiums immer noch ödematös trompetenartig geschwellt. Das Exanthem in Bezug auf die rosaroten Flecken ist deutlich und war schon in den letzten Wochen wesentlich zurückgegangen, heute am Tage seiner Entlassung nur noch stellenweise andeutungsweise sichtbar.

Die atrophischen Stellen sind an manchen Orten größer geworden, an manchen sind neue Dellen hinzugetreten; hernienartige Wülste finden sich jedoch nirgendwo.

Der Patient wird zu seiner Unterabteilung mit dem Auftrag entlassen, sich allmonatlich zu zeigen.

15./XII. 1915. Der im Ambulatorium erschienene Patient zeigt kaum mehr Spuren eines Exanthems ringsum die zahlreichen atrophischen Flecken. W. +. Die Haut des Penis ist fast unverändert geschwollen geblieben.



15./II. 1916. Da Patient längere Zeit nicht erschienen ist, wird er auf die Abteilung bestellt. Gutes Aussehen, völliges Wohlbefinden, von den erythematösen Flecken ist nichts mehr zu sehen. Schleimhaut vollständig frei. W. negativ.

Das Präputium penis ist noch immer stark geschwollen, wie Figur 1 zeigt.

Die atrophischen Flecke sind ungleich dichter als zur Zeit seines ersten Spitalsaufenthaltes auf der Haut vorhanden. Die meisten davon sind rundlich oder polygonal und geben auf Fingerdruck eine deutliche Grube, beim Spannen der Haut eine zentrale, bläuliche Verfärbung.

Histologischer Befund:

Das am 9./XI. 1915 exzidierte Hautstück aus der vorderen Schultergegend wurde in Formol gehärtet und den wichtigsten Färbungsmethoden unterzogen. So mit Hämalauneosin, Pranterscher Elastika-Färbung und Vorfärbung mit Pikrokarmin, ferner Spirochaetenfärbung nach Levaditi.

Mit Rücksicht auf den sonstigen klinischen Verlauf der vielfach beschriebenen Dermatitis atrophicans maculosa muß angenommen werden, daß das Gewebsstück hauptsächlich dem zweiten Stadium und zwar noch nahe dem ersten des Prozesses entspricht.

Mit schwacher Vergrößerung, ca. 60, zeigt sich deutlich, daß es sich um die eine Hälfte eines ovalen Stückes handelt, das an der schmalen Seite die noch annähernd normale Haut betrifft und daß an der breiten Seite, die etwa der Mitte des atrophischen Fleckes entsprach, die Veränderungen am intensivsten ausgebildet sind.

Die Epidermis gegen die Mitte zu bedeutend verschmälert. An ausgedehnten Partien, besonders in der Mitte, ist sie geradezu auf ein schmales, nahezu geradliniges Band von Epidermiszellen reduziert. Die Hornschichten zart, auf wenige Lamellen reduziert und stellenweise vom Rete abgelöst. Stratum papillare und reticulare cutis allüberall, namentlich aber an der Grenze beider, von einzelnen, streifigen, längs der Gefäße gelagerten Zellinfiltraten durchzogen.

Mit starker Vergrößerung und Immersion, ca. 350, zeigen sich noch viel deutlicher die bekannten, schon vielfach beschriebenen charakteristischen Merkmale der Anetodermie oder Atrophia cutis maculosa. Alle Zellenschichten der Epidermis vorhanden. Körnerschicht schmal, das Stratum lucidum kaum merkbar, Stratum Malpighii, ca. 6 bis 7 Zellen, breit, Zellen dicht gelagert, ohne fremdartige Zelleneinlagerung, Basalzellenschicht scharf abgegrenzt, deutlich pigmentiert.

Die Kutis relativ wenig gefärbt (bei allen Färbungsmethoden). Das Stratum papillare zeigt entsprechenden, seichten, gegen die Mitte des Schnittes fast fehlenden Retezapfen flache, niedrige Papillen, in welchen die Papillärgefäße, namentlich gegen die Mitte zu, deutlich von Rundzellen umgeben, in die Papillen ragen. Die Zellen erscheinen größtenteils als einkernige Leukozyten, aber auch stellenweise als Mastzellen und proliferierende Bindegewebszellen mit gewucherten Kernen. Quer-



und längsgetroffene Kapillaren zeigen ebenso wie die größeren Gefäße hie und da sehr deutliche Kernverdickung der Intima. Eine Obliteration der Gefäße findet jedoch nirgends statt. Die Gefäße im Stratum subpapillare sind ebenfalls von Rundzellenmänteln umgeben, die aus denselben zelligen Elementen bestehen, wie in den oberen Schichten der Kutis.

Hie und da sieht man auch größere Zellhaufen und Flecken aus einkernigen Infiltratzellen neben gewucherten Bindegewebszellen bestehen, zwischen welchen mitten durch kleine Kapillargefäße ziehen. Auch längs der zahlreichen vorhandenen Talg- und Schweißdrüsen sieht man Andeutungen ähnlicher Zellinfiltrate.

Von besonderem ist die elastische Faserfärbung. Dieselbe ergibt an der Peripherie des Schnittes, entsprechend der erythematösen Zone, ein wesentlich anderes Bild als in der Mitte und bis zum anderen Ende des Schnittes, entsprechend der atrophischen Zone.

In der ersten Zone sind die elastischen Fasernnetze gegenüber den normalen Bildern bereits deutlich rarefiziert, auf einzelne Fasern reduziert, auch kürzer, oft wie abgerissen, unzusammenhängend, stellenweise klumpig verdickt und nirgends so zart und dicht gewebt wie sonst in normalen Hautschnitten. Es gilt dies sowohl für das Stratum reticulare, als vielleicht noch etwas mehr für das Stratum papillare und die Grenzschicht zwischen beiden. Deutlich zeigt sich das ganz besonders in der Nähe von zelligen Infiltraten.

Die Rarefizierung und Verklumpung der elastischen Fasern ist überall dort stärker ausgebildet als in infiltrationsfreien Partien des Bindegewebes. Dieses letztere zeigt insbesonders in den papillaren Schichten einen hohen Grad von Auflockerung seiner Fasern, wie dies unzweifelhaft dem Ödem entspricht. Die Kerne der Bindegewebszellen sind auch hier weniger gut gefärbt als normal, wie dies noch besser bei anderen Färbungsmethoden der Fall war.

Von der peripheren erythematösen Partie gegen das Zentrum hin nimmt der Schwund der elastischen Fasern deutlich stetig zu und ist unterhalb jener Partien, wo auch die Epidermis den höchsten Grad von Atrophie aufweist, auch am stärksten ausgebildet. Ja stellenweise fehlen hier die elastischen Fasern völlig, insbesonders in der unmittelbaren Nachbarschaft zellig infiltrierter Gefäße. Wo Follikel, Talg- oder Schweißdrüsen zu sehen sind, fehlen nur dann die elastischen Elemente in der Nachbarschaft, wo auch Gefäßinfiltrationen diese Follikel umgeben. Fettgewebe ist auf dem Schnitte nirgends, auch nicht auf der Breitseite derselben nachweisbar, trotzdem dort die Bindegewebsschicht ziemlich tief getroffen wurde, d. h. die Exzision ziemlich tief reicht.

Der Spirochaeten-Befund nach Levaditti war völlig negativ.

Zusammenfassung.

Wir sehen demnach die charakteristischen Merkmale jener Gewebsveränderungen vor uns, welche nach Pelli-



zaris ersten Angaben zuerst Jadassohn unter dem Krankheitsbilde der Anetodermie auf dem zweiten Kongresse der deutschen dermatologischen Gesellschaft 1891 in seiner präzisen und klassischen Weise festgelegt hat, zugleich mit der Hervorhebung dieses Krankheitsbildes als einer selbständigen Form der Atrophia cutis idiopathica.

Es handelt sich um dieselben histologischen Bilder, welche seither von zahlreichen verläßlichen Forschern bei solchen umschriebenen Erythemen mit Ausgang in Atrophie immer wieder gefunden und genau beschrieben wurden. Im Jahre 1910 wurde die Affektion durch die erschöpfende Monographie von E. Finger und M. Oppenheim in klares Licht gestellt und in entsprechende Beziehung zum Kapitel idiopathische Hautatrophie gebracht. Auch histologische Bilder, die ebenso wie ihr klinisches Substrat nach den Arbeiten besonders Oppenheims ihren engsten Zusammenhang mit den übrigen Formen der idiopathischen Hautatrophie deutlich bekunden, deren Ätiologie jedoch eine größtenteils dunkle ist, werden ja dort sämtlich zusammengefaßt.

Wir haben es hier offenbar also auch mit einem erst seit kurzer Zeit bestehenden lokalen atrophischen Prozesse der Oberhautschichten zu tun, der in seinem Wesen klinisch wie histologisch der Atrophia cutis maculosa entspricht. Es finden sich auch histologisch die den klinischen Erscheinungsweisen aus der Periode der Exzision entsprechenden Vorgänge im Gewebe sowohl die des prämonitorischen Erythems als auch die der konsekutiven Atrophie des elastischen Gewebes und der Bindegewebsschichten der Haut, also das typische erste und zweite Stadium der beschriebenen Affektion. Hingegen ist von dem dritten Stadium, dem der herniösen Vorwölbung und Vorstülpung der Haut durch vorfallendes Fettgewebe in unserem Falle noch nichts zu merken. Diese fehlte damals, zur Zeit der Exzision, übrigens auch heute noch im klinischen Bilde und dementsprechend auch im histologischen.

Für uns hatte der Fall gleich am Beginne seiner Be-



obachtung ein doppeltes Interesse. Die außerordentliche In- und Extensität des Prozesses, der im Beginne nicht nur von meinen Ärzten sondern auch von mir beim ersten Anblick als ein stark entwickeltes syphilitisches makulopapulöses Exanthem aufgefaßt wurde. Allerdings sehr bald stiegen mir bei dem Anblick der ausgeprägten zentralen Atrophien an vielen der Roseolen Bedenken auf, ob es sich hier nicht nur um eine zufällige Koinzidenz zwischen einer offenkundig bestehenden Lues II und der Anetodermie Jadassohns handelt, Bedenken, die schlechterdings auch heute wenigstens auf den ersten Blick noch nicht vollständig zu beseitigen sind, sich insbesondere manchem Kenner der typischen Anetodermie aufgedrängt haben.

Die Frage, ob nun hier auch die Lues mit ihren spezifischen Toxinwirkungen und Gefäßveränderungen, etwa im Wege einer nur für manche Individuen wirkenden elektiven Schädigung auf das elastische und Bindegewebe der Haut eine erhebliche ätiologische Rolle spiele, so daß hier wohl ein ähnliches aber doch nicht vollständig mit der idiopathischen Atrophia cutis maculosa identisches Krankheitsbild zu stande kam, wäre, so wie wohl schon in früher beschriebenen analogen Fällen anderer Autoren auch hier noch weiter zu erwägen.

Manches spricht für diese Auffassung, manches allerdings auch gegen dieselbe.

Dafür spricht:

1. Das zeitliche Zusammentreffen des erythematös atrophisierenden Prozesses mit dem Ausbruch der syphilitischen Schleimhauterscheinungen und dem des wohl kaum anders denn als induratives Ödem des Genitales zu deutenden seltenen Schwellungszustandes.

Obwohl sichere anamnestische Daten fehlen, besteht kein Zweifel, daß der erythematöse Prozeß dem atrophischen vorausging und daß beide Prozesse, vom Beginne der Beobachtung angefangen gerechnet, nicht sehr weit zurückliegen können, da ja der Patient mehrere ärztliche Visiten anstandslos durchgemacht hat. Unter der Voraussetzung, daß sich dies so verhält und der Patient sich in den ersten

Jahren, wenn nicht Monaten, des Sekundärstadiums befand — die Erosion innerhalb des schwer zugänglichen Präputialsackes wurde trotz negativen Spirochaeten-Befundes als Sitz einer kurz vorher abgeheilten Initialmanifestation angesehen — würde das eigentliche syphilitische Exanthem ja überhaupt fehlen resp. nicht erschienen sein, dafür nun das diesem sehr ähnliche Erythem der Atrophia cutis maculosa, eine nicht sehr wahrscheinliche Annahme.

II. Für die syphilitische Natur des Erythems oder doch wenigstens für den direkten Zusammenhang desselben mit einer vorausgegangenen Spirochaeteninfektion spricht auch das Verhalten der W.-Blutreaktion. Sie war vom Beginne der Beobachtung, durch nahezu ein halbes Jahr, bis einige Monate nach der Beendigung der intensiven kombinierten grauen Ölsalvarsankur stets und fast gleichmäßig stark +++, bis sie dann allmählich schwach ++ und endlich ganz negativ wurde.

III. Von größtem klinischen Interesse und für den Zusammenhang mit Lues besonders sprechend scheint mir nun der adäquat mit dem Verhalten der W.-Reaktion einhergehende, relativ rasche Schwund der Erythemflecke, die ja schon seit mindestens zwei Monaten nicht mehr merkbar sind. Das definitive Schwinden der Erythemausbrüche erfolgte hier mit dem Erlöschen des ganzen Prozesses. Der exanthematische Prozeß zieht sich bei der Anetodermie aber viel länger, ja auf mehrere Jahre hin. (Finger-Oppenheim, l. c. p. 70.) Er ist auch als solcher durch eine antisyphilitische Kur nicht beeinflußbar.

IV. Ein wichtiges positives Moment liegt in dem histologischen Bilde selbst, insbesondere in den Gefäßveränderungen. Die Beschreibungen über die Veränderungen bei Erythemen der Atrophia cutis maculosa, wie sie sich in den gebräuchlichen Lehr- und Handbüchern finden, weichen von unseren Befunden nur in unwesentlichen Momenten ab. Die zelligen Infiltrationen längs und um die Gefäße in Form von Haufen und Streifen, die Endothelverdickung, das leichte Ödem des Bindegewebes, dies alles finden wir

dort, allerdings auch bei der Roseola luetica, bei beiden Prozessen also in ganz ähnlicher Weise.

Für die direkte Beziehung dieser Affektion zur vorangehenden und noch bestehenden Syphilis spricht aber hauptsächlich in unserem Falle die in keinem der bisher publizierten Fälle vorhandene oder hervorgehobene symmetrische, am Stamm und Extremitäten disperse und doch gleichmäßig vorhandene Verteilung der Flecke, wie sie eben gerade nur bei syphilitischen Exanthemen der frühen Sekundärperiode, etwa in den ersten zwei bis drei Jahren, zur Beobachtung gelangen. Demgegenüber ist das Erythema atrophicans viel spärlicher und selten symmetrisch sondern meist ganz unregelmäßig verteilt.

Auch die meist gleichmäßig rundliche Form der Flecke, innerhalb deren allerdings die Atrophisierung hie und da mehr streifig, zackig und unregelmäßig vor sich geht, um an einzelnen Stellen unter unseren Augen bei Schwinden des Erythems als atrophischer, zackiger Streifen zurückzubleiben, alles dies weist auf den ursprünglich syphilitischen Charakter des Erythems hin, der dann der Atrophie Platz macht. Beim Erythema atrophicans sind die Flecke bald sehr viel kleiner, bald weitaus größer, unregelmäßig geformt.

In allen jenen bisher beobachteten Fällen von Atrophia cutis maculosa, bei welchen Syphilis für die Ätiologie nicht in Betracht kommen kann, war die Dauer des Erythems auch eine relativ viel längere als in unserem Falle, der anscheinend unter der Einwirkung der Behandlung in wenigen Monaten zum Schwinden gebracht wird und zur Zeit, als die W.-Reaktion negativ war, überhaupt keine Spur mehr von Erythem, sondern nur atrophische Flecke aufwies.

Aber auch in jenen wenigen Fällen, wo eine vorausgehende Syphilis ätiologisch in Betracht kommen könnte oder von den Autoren direkt als Ursache bezeichnet wird, findet sich nirgends eine so ausgebreitete symmetrische Lokalisation am Stamm und Extremitäten, nirgends werden

die Flecke so gleichmäßig rundlich geschildert wie in unserem Falle und nirgends wurde eine derart deutliche Beziehung zur Therapie bemerkt, wie sie sich hier darbot.

Es gilt dies insbesondere für die Fälle von makulöser Atrophie bei Lues, veröffentlicht von Mibelli (1900), Fordyce (1900). [Desselben zweiter (1904) Fall eines 40jährigen Weibes, die mit Syphilis der Haut und der Nerven behaftet war.] Oppenheims 2 Fälle (1906) und die Fälle von Leven (1908) und Pelagatti (1909).

Dieser vorletzt zitierte Fall Levens, eine Frau in mittlerem Lebensalter betreffend, die 1 Jahr vor Ausbrechen der makulösen Flecke Lues aquiriert hatte, entspricht wohl noch am meisten dem von mir hier geschilderten; auch dort handelt es sich nämlich um zahlreiche, wenn auch unregelmäßige und lange nicht so symmetrisch verteilte Flecke, wie in dem hier beschriebenen Falle.

Dagegen spricht in unserem Falle eigentlich nur der negative Spirochaetenbefund bei sonst gut gelungener Levaditi-Färbung. Allerdings war das Exzisionsmateriale für systematische Spirochaetenuntersuchungen zu gering und nur an einer Stelle entnommen, und auch nur zu wenige Schnitte, um aus den negativen Befunden allein weitgehende, absolut sichere Konklusionen zu ziehen.

Vergleicht man insbesondere die histologischen Bilder, die ich selbst zu diesem Zwecke von anderen sicheren Syphilitikern unter denselben Verhältnissen entnommen, gehärtet und gefärbt, genauer Untersuchungen unterzogen habe, z. B. gleich an dem folgenden, an zweiter Stelle beschriebenen Falle Suran und anderen, so findet sich bloß als wesentliches unterscheidendes Merkmal die Atrophie der Epidermis und der Schwund der elastischen Fasern, gegenüber einer Lues II.

Diese gehören nicht zum Bilde einer Syphilis und das Fehlen von Spirochaeten im Bereiche der Infiltrationszonen gibt immer Anlaß zu bedenken, ob es sich nicht doch um eine indirekte trophische Hautstörung handelt, die ebenso gut bei anscheinend ganz gesunden, bei tuberkulösen oder bei mit anderen Affektionen behafteten Kran-



ken zur Entstehung gelangt, wenn nur die individuelle Disposition der Haut oder der Gewebe überhaupt dazu vorhanden ist. Wenn nun, wie hier in unserem Falle und in ähnlichen früher beobachteten Fällen von makulöser umschriebener Hautatrophie im Anschlusse oder im Verlaufe einer syphilitischen Infektion im Bereiche der Infiltrationszonen die klinischen Erscheinungen beider Affektionen unmittelbar aufeinander folgen oder nebeneinander bestehen und, was noch bedeutungsvoller erscheint, mit einander schwinden — natürlich bis auf die irreduktibeln atrophischen Narben — dann gewinnt man die Auffassung des direkten ätiologischen Zusammenhanges. Dieser hat mindestens sehr viel an Wahrscheinlichkeit. Diese Auffassung wurde zuerst insbesondere von Pelagatti auf Grund eines Falles vom Übergang eines syphilitischen papulotuberkulösen Exanthems vertreten. Solche Fälle wurden schon 1867 von Wilson, 1887 von Nivet, 1891 von Oppenheim, 1897 von Danlos und in neuerer Zeit auch von Baum 1902, Grosz 1908, Reiner 1908 beschrieben. Speziell der Fall von Leven bietet geradezu ein vollständiges Analogon zu dem unseren.

Auch wir stehen ebenso wie Oppenheim bei der Erklärung solcher Zusammenhänge für die direkte ätiologische Zugehörigkeit atrophischer Makulae auf dem Standpunkte, daß bloß schon die kongestive Hyperämie, wo sie ein Erythem darstellt, ohne stärkere Infiltratbildung einen atrophisierenden Einfluß auf gewisse Gewebselemente haben kann und offenbar haben muß, wie sich dies ja an dem relativ häufigen, multiplen, areolären Pigmentschwund — oder auch Haarverlusten — so häufig und so schön manifestiert.

Auch bei solchen atrophischen Zuständen ist von vorausgegangenen Infiltraten oft nur sehr wenig, klinisch oft gar nichts zu merken gewesen, dementsprechend ist auch nicht zu erwarten, daß sich in irgend einem Stadium zahlreiche Spirochaeten dort nachweisen lassen würden. Allerdings stehen solche systematische Untersuchungen gewiß noch aus.

Aus diesem Gesichtspunkte vermag also der einzige allerdings wichtige Gegengrund, das Nichtvorhandensein von Spirochaeten bzw. die Unmöglichkeit, sie dort schon in wenigen Schnitten nachweisen zu können, die ganze Beweisführung für den Zusammenhang der Atrophie mit Luesstoffen nicht wesentlich zu beeinträchtigen. Es muß immer an ein Versagen der Spirochaetenfärbung, eventuell an Dauerformen, die wir noch nicht nachweisen können oder auch an Toxinwirkungen gedacht werden, die im Wege der Nerven trophische Störungen in gewissen Nerven- bzw. Gefäßbezirken hervorrufen.

Daß in unserem Falle auch anderwärts im Körper trophische Störungen seltener Art vorhanden waren, zeigt innerhalb des Genitales das eigentümliche teigige chronische Ödem, das durchaus nicht dem gewöhnlichen indurativen Ödem entspricht, schon wegen des Mangels der Härte. Leider konnten wir aus diesen Teilen kein Hautstück zur Exzision gewinnen. Ferner ein ausgesprochener Grad von Atrophie des Zungengrundes, ein Zustand, der allerdings sonst erst im späteren Luesverlauf zu Tage tritt.

Somit ist es gewiß angebracht, unseren Fall als einen weiteren schönen Beweis für die seltene Form syphilitischer Stigmatisierung in Form umschriebener makulöser Hautatrophie aufzufassen und damit auch die makulöse umschriebene Hautatrophie als eine seltene aber doch gesicherte Form der Hautschädigung durch syphilitisches Virus anzusehen.

Oppenheim und Finger haben an der Klinik des letzteren durch Injektionen von Serum einer an Dermatitis atrophicans maculosa Erkrankten lokale Atrophie der Haut erzeugen können, an Stellen, wo das Serum hininjiziert wurde, während einfache Kochsalzinjektionen, zur Kontrolle gemacht, spurlos vertragen wurden. Ich möchte aus solchen Versuchen keine weitgehenden Folgerungen ziehen. Auch wenn solche Seruminjektionen, wiederholt ausgeführt, stets dasselbe Resultat, örtliche Atrophie der Haut, hervorrufen würden, wäre damit noch keine ausreichende Erklärung gegeben für ein nur örtliches makulöses Auftreten der

Atrophie bei solchen Kranken, da ja das Serum im Körper überall gleichmäßig verteilt ist, außer daß nebenher auch positive Spirochaetenbefunde erweislich wären. Die trophoneurotische Störung oder Überempfindlichkeit solcher Haut gegenüber auch nur sehr wenigen korpuskulären Elementen, Bakterien, die in die Gefäßscheiden oder Lymphbahnen der Haut oder der sie versorgenden Nervenstämmchen verschleppt wurden, haben hier immer mehr Wahrscheinlichkeit für sich. Dieser Nachweis aber steht in meinem Falle wie übrigens auch sonst in allen beschriebenen Fällen dieser Art aus.

Fall II. Exanthema roseoliforme pigmentosum in homine syphilitico. Clavi syphilitici.

Dieser interessante Krankheitsfall betrifft den 39jährigen Ersatz-Res.-Infanteristen Josef Suran aus Vermo bei Pisino in Istrien. Der Patient, der uns wegen eines syphilitischen Ausschlages von seinem Truppenarzte zugesendet worden war, trat am 4./XI. 1914 ins Festungsspital I ein. Er gab an, in der letzten Zeit niemals krank gewesen zu sein und vom Arzte nur gelegentlich der Visite der Flecke wegen, als auf Syphilis verdächtig, ins Spital geschickt worden zu sein. Er selbst bringe die Flecke nicht in Zusammenhang mit der Syphilis, da er diese schon vor 14 Jahren aquiriert haben will und wegen derselben in den ersten Jahren von zwei Ärzten mit Pillen und einer grauen Salbe, dann nicht mehr und erst wieder etwa vor einem Jahre vor Kriegsbeginn zum zweitenmal antisyphilitisch behandelt worden sei. Damals (1913) seien aber schon diese blauen Flecke das Behandlungsobjekt gewesen.

Diese 2. Behandlung bei Primarius Skizza in Pola sei aber nach 4 Injektionen ins Gesäß wegen Erfolglosigkeit und Schmerzhaftigkeit abgebrochen worden.

Status praesens: Der kräftige und gut genährte, im allgemeinen normal entwickelte und intelligente Mann mit normalen Gesichtszügen, dunkler Haarfarbe, seinem Alter entsprechenden Gesichtsausdruck und Ernährungszustand, zeigt als auffallendes pathologisches Merkmal ein ziemlich reichliches, über den ganzen Körper, Vor- und Rückseite, auf dem Stamm und Extremitäten gleichmäßig verteiltes großfleckiges Exanthem. Die Flecke sind teils grau mit einem Stich ins Violette. Auf der Brust- und Bauchhaut, wie auf den Rücken und der Kreuzgegend sind dieselben wie reine Pigmentflecke innerhalb des Niveaus der Haut gelegen. An den Extremitäten, an den Schenkeln und Armen scheinen einzelne Flecke dagegen etwas über das Niveau der Haut herauszuragen. Einzelne davon sind nicht dunkel wie grauviolett gefärbt, sondern zeigen einen Stich in das hellere graurötliche, dies gilt insbesondere von den Flecken auf der Innenfläche der Ober- und Unterarme und von denen auf der Wade. Im

Gesichte und am Nacken, sowie in der oberen behaarten Brustgegend sind keine sicheren Flecke, höchstens Andeutungen derselben zu finden.

Was die einzelnen Flecke betrifft, so sind dieselben zumeist ziemlich gleichmäßig groß, etwa wie Heller- und Kronenstücke, nicht scharf begrenzt und weisen innerhalb desselben Areales keine Farbendifferenzen auf. Auf Fingerdruck oder Glasdruck findet kein deutliches Abblassen der Verfärbung statt. (Siehe Abbildung I und II.)

Am Genitale findet man eine ziemlich beträchtliche dunkelgrauschwarze Pigmentierung der Haut, sowohl des Penis wie des Skrotums. Innerhalb dieses stark pigmentierten Hautareales finden sich keinerlei fleckigen Stellen, etwa Depigmentationen (Leukoderma syphiliticum). In den Leistendrüsen rechts, mehr wie links, findet sich oberhalb des Poupartischen Bandes je ein Paket derber bis bohnengroßer Lymphdrüsen. Im Bereiche der Mundschleimhaut zeigt sich nebst intensiver Pharingitis diffusa eine, an vielen Stellen der Wangenschleimhaut wie an den Seitenteilen und den Spitzen der Zunge, typisch vorfindliche Psoriasis mucosae oris.

Von größtem Interesse sind jedoch ausgebreitete, flächenhafte schwielige Veränderungen der Oberhautschichten an beiden Volae manus und beiden Plantae pedis, von denen der Patient ausdrücklich hervorhebt, daß sie sich erst in den letzten Jahren gebildet und sogar in langsamer Zunahme begriffen seien. Sie erstrecken sich von den Handflächen lateralwärts und etwas dorsalwärts bis über die Gelenksbeuge etwa 4 – 5 *cm* hinauf und stellen sich als graue sehr derbe, schmerzlose, diffuse Verhornungen der Hautfläche dar. Auf den beiden Fußsohlen finden sich lateralwärts von der Ferse bis zum Antithenar und bis zu den Zehen, auf dieselben reichend und stellenweise auf dieselben übergehend, sowie von der Ferse weit auf die Gegend der Achillesgegend hinauf reichend, ebenfalls dicke, gelblich graue, gleichmäßige, nirgendwo warzige Hornschwielen. (Siehe Abbildung III.) Dieselben hätten dem Patienten zeitweilig in den letzten Jahren beim Gehen wesentliche Schmerzen verursacht.

Kopf- und Gesichtshaut, Sinnesorgane vollständig frei von irgendwelchen pathologischen Erscheinungen.

Die Nägel an den Händen und Füßen zeigen etwas Aufblätterung der Nagelsubstanz, sonst nichts Abnormes.

Der erhobene W.-Blutbefund ist mittelstark +++, Pallidin-R. +.

Therapie: Der Patient erhält innerhalb der Zeit vom 4. November bis zum 7. Dezember 1914 sieben graue Ölinjektionen à 7 *cg* Hg. und 4 Salvarsaninfusionen von 0·4 resp. 0·5 auf 200 Aqua destillata, ohne daß diese systematisch durchgefürte kombinierte Therapie dem Patienten im mindesten Beschwerden verursacht hätte. Von den dargebotenen Erscheinungen war innerhalb der ca. 5 Wochen dauernden Beobachtung während des Spitalsaufenthaltes an dem Exanthem keine wesentliche Änderung merkbar geworden und bloß die Schwielenbildung auf Hand- und Fußteller war sichtlich und auch für die Empfindung des Patienten in langsamem stetigen Rückgang begriffen.



An den lividen Flecken jedoch war keine wie immer geartete Veränderung wahrnehmbar. Auch an der Leukoplakie war eine wesentliche Änderung nicht eingetreten.

Der Patient wurde zur weiteren ambulatorischen Behandlung mit gr. Öl bestellt und kam noch 4mal im Verlaufe des ersten Vierteljahres 1915. Der damals zuletzt noch neuerlich erhobene W.-Befund war schwach positiv +. (Januar 1915.)

Bei seiner Wiedervorstellung (2. April 1916) zeigte sich folgender Status:

Allgemeines Aussehen und Befinden in jeder Beziehung tadellos. Patient hatte von der langen Kur keinerlei Nachwirkungen, die Flecke sind vollkommen unverändert, selbst die an den Waden deutlich zu sehen.

Die Schwielen an den Händen fast vollkommen, die an den Füßen bis auf deutliche Spuren rückgängig geworden. Es wird abermals eine Blutprobe entnommen; W. + schwach positiv.

Histologischer Befund:

Ein am 10. Dezember exzidiertes Hautstück, einen Pigmentfleck aus der Seitenfläche des Thorax betreffend, wurde in Formalin gehärtet und verschiedenen Färbungsmethoden unterzogen. Der Schnitt reichte zum größeren Teile in den Pigmentfleck und auch ein Stück darüber hinaus in die normale Haut. An den Schnitten mit Hämalaun-Eosin zeigte sich bei schwacher Vergrößerung ein annähernd normales Bild der Haut. Nur ein starker Pigmentgehalt der Zellen der untersten Epidermislagen, aber auch innerhalb des Papillarkörpers und selbst in die oberen Schichten der Kutis reichend, fällt hier sofort auf. Auch zeigen sich einzelne Gefäße der Kutis und des Papillarkörpers von Rundzellen umgeben.

Bei stärkerer Vergrößerung zeigen sich die oberen Epidermischichten ebenfalls normal, die untersten Schichten des Rete malpighii, besonders die Pallisadenschicht ist dicht erfüllt mit feinen Pigmentkörnchen, die in ziemlich gleichmäßiger Weise um den Kern der Stachelschicht herum verteilt sind.

Aber auch der gesamte Papillarkörper ist von Pigmetzellen erfüllt und weit in die Kutis reichend, finden sich hauptsächlich längs der kapillären Lymphgefäße angeordnet, dunkelbraun bis fast schwarzbraun gefärbte Pigmentzellen: Melanoblasten.

Die meisten derselben begleiten das horizontale subpapilläre Gefäßnetz, einzelne liegen zerstreut zwischen dem Bindegewebe. Viele davon sind strahlig und mit in feine Fäden verlaufende Fortsätzen versehen. Neben diesem auffallenden Reichtum an Chromatoforen zeigen sich auch Pigmentkörner und -Bröckel verschiedenster Größe und Färbung von licht- bis ins schwarzbraun, längs der Kapillaren. Eine sehr mäßige Zellinfiltration längs und um die mittleren und auch größeren Gefäße der subpapillären Zone ist es noch, die von der Norm abweicht. Einzelne





Papillargefäße zeigen auch ringsum ihrer Wandungen Vermehrung der Bindegewebskerne und geschwänzte Pigmentzellen, Chromatophoren.

Die Färbung der Hautschnitte auf elastische Fasern ergibt eine deutliche, wenn auch nur mäßige Verringerung des subpapillären Fasernetzes bei vollem Erhaltensein der tiefer liegenden elastischen Kutisfassern.

Gefäße und Follikel im Bereiche der tieferen Kutislage sind normal.

Eine Untersuchung einer größeren Serie von nach Levaditi gefärbten Hautschnitten ergibt nirgends im Bindegewebe, auch nicht innerhalb der Wände oder in der Nähe der Gefäße einen positiven Spirochätenbefund.

Zusammenfassung.

Fassen wir das Wesen dieses Krankheitsbildes zusammen, so finden sich an einem Individuum Veränderungen der Oberhaut verschiedener Art, Pigmentflecke in Form kreisförmiger Pigmentanhäufungen in der Anordnung einer syphilitischen Roseola am Stamm und den Extremitäten und beträchtliche, diffuse Hyperkeratosen an der Peripherie letzterer.

Die Färbung der Pigmentflecke ist eigentümlich bläulich-violett. Innerhalb fast einer $1^3/_4$ jährigen Beobachtung hat sich an der Zahl, Verteilung, Größe, Form und Farbe der Effloreszenzen nichts geändert. Im Beginne der Beobachtung waren noch unzweifelhafte syphilitische Effloreszenzen, Leukoplakia der Schleimhaut, vorhanden, sowie auch epidermoidale Verdickungen, Schwielen an Handtellern und Fußsohlen, ebenfalls auf luetischer Grundlage entstanden und stark positive W.-Reaktion. Die Schleimhauterscheinungen sowie die Schwielen, deren ursprünglich syphilitische Natur schon durch die Anamnese wahrscheinlich wurde, gehen im Verlaufe der spezifischen Behandlung und auch nachher bis auf unbedeutende Reste wesentlich zurück und auch die W.-Reaktion wird nach mehreren Monaten negativ und bleibt es auch bis zum Abschlusse unserer Beobachtung schon durch mehr als 1 Jahr.

Somit ist das einzige, was von dem syphilitischen Prozeß derzeit noch zu sehen ist, ein Pigmentexanthem, das für den Kenner sofort durch Reichlichkeit, Symmetrie und Form der Flecke als syphilitischer Provenienz ver-



dächtig wird und sich als irreduktibel erweist, also ein wahres und echtes Stigma, im engeren Sinne des Wortes als ein nicht mehr veränderliches Symptom überstandener geheilter Syphilis aufzufassen ist.

Die Frage, ob dieser Mann von seiner Syphilisinfektion dauernd und für immer geheilt bleiben wird, ist jedenfalls hier, wie stets in solchen Fällen, vollauf berechtigt; sie spielt jedoch zur Beurteilung dieses Pigmentexanthems als echtes Stigma keine erhebliche Rolle, auch wenn ein späteres Rezidiv von irgendwo her aus dem Körperinnern, etwa aus einer Lymphdrüse oder einem anderen Herd her, seinen Ursprung nehmen würde. Auch die histologische Beschaffenheit der Hautschnitte aus einem in Serien zerlegten Fleck spricht nicht dagegen, denn sie zeigt deutlich neben ganz geringgradigen Veränderungen an den Gefäßen, das örtliche Fehlen von Spirochaeten. Dieser Befund spricht jedenfalls einerseits für die luetische Genese, anderseits dafür, daß man es hier doch mit einem lokal abgelaufenen, bereits avirulent gewordenen Prozeß zu tun hat.

Die zarten Gefäßveränderungen, andeutungsweise Kernwucherung der Gefäßendothelien, minimale Zellvermehrung längs der Gefäßscheiden können doch nur als Residuen einer abgelaufenen spezifischen Gefäßreizung angesehen werden, wie sie übrigens für die Roseola specifica typisch ist.

Einer besonderen Erklärung bedarf in diesem Falle aber wohl noch die eigentümliche opak bläulichgraue Farbe der Pigmentflecke, die von der sonstigen Färbung des syphilitischen Leukoderma, aber auch von der Form desselben wesentlich abweicht. Dem Leukoderma syphiliticum ist eine in seinen pigmentierten Partien verschiedentliche gelb- bis dunkelbraune Verfärbung der Oberhaut eigentümlich.

Immer ist es aber das Zentrum, das lichter gefärbt, mitunter sogar normal gefärbt oder sogar gegenüber der normalen Hautfarbe geradezu entfärbt, also depigmentiert erscheint, wodurch die bekannten eigentümlichen, netzförmigen, gegen die Peripherie der Herde immer mehr verblassenden, in der Mitte der Herde jedoch dünkleren



und auffallend kontrastierenden Farbendifferenzen zu stande kommen.

Das Leukoderma, wie es A. Neisser genannt hat, oder die Leukopathia, wie sie Ehrmann zuerst speziell von der Hals- und Nackengegend in der Mitte der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts in klassischer Weise beschrieben und in seiner Histogenese verständlich gemacht hat, kommt jedenfalls nur auf stark pigmentierten, gegenüber der normalen Hautfärbung hyperpigmentierten Körperpartien vor, die je nach Geschlecht, Beruf, Kleidertracht, selbstverständlich vielfachen Variationen, Lokalisationen und bezüglich der Intensität der Pigmentanomalien starken individuellen Schwankungen unterworfen sind. Der aktinische Reiz der Sonnenstrahlen oder künstlichen Licht- und Wärmestrahlen wirkt auf die in den oberen Kutislagen schlummernden Melanoblasten, die spezifischen Bindegewebszellen, die dann auch als Chromatoforen wirken, Pigment bilden und es zur Epidermis schleppen, wo sie als Schutz angehäuft lange liegen bleiben; dieser physikalische Vorgang hat eigentlich mit der syphilitischen Infektion nichts zu tun, er bestimmt nur den Grad der Kontraste im Pigmentgehalt. Nur die Störung dieser Vorgänge, offenbar durch das Dazwischentreten der giftigen Stoffe der Spirochaeta [1]) pallida (dies könnten vielleicht auch andersartige Bakterien im Wege einer primären Schädigung der Melanoblasten) von den zahlreichen Zentren der Kapillargefäßbezirke in den obersten Kutislagen, sie ist es, welche gewöhnlich die interessanten charakteristischen Netzfiguren zeichnet, die der geübte Diagnostiker schon aus ihrer Anordnung auch sofort als syphilitisches Stigma erkennt.

Von diesem Vorgang fand bei unserem Patienten offenbar eine Abweichung statt, die sofort ins Auge fällt. Es fehlen die zentralen depigmentierten Stellen innerhalb der Flecke, es fehlen die netzförmigen Zeichnungen, es fehlen

[1]) Von superfiziellen Prozessen bewirkt ja die Pedikulosis, das Ekzem, von profunden, den Furunkulosis staphylogenes analoge, wenn auch wieder anders begrenzte und dadurch charakteristische Pigmentverschiebungen.



die Negative mitten in den Positiven, wie sie das Leukoderma specificum eigentlich bilden. An Stelle dessen bleiben in unserem Falle nur die Exanthemflecke als intensiv und eigentümlich bläulichgrau pigmentierte Flecke zurück. An Stelle der Hyperämie der Roseola ist Pigmentüberschuß getreten, der nicht mehr wegtransportiert wird, wie sonst in der Regel, sondern sich stabilisiert und zu einem förmlichen Pigmentexanthem, zur ehemals sogenannten „Pigmentsyphilis", verdichtet hat. E. Fourniers Syphilide pigmentaire ou ephelique.

Die Erklärung für den eigentümlichen Vorgang gibt wieder das histologische Bild. Wir sehen den auffallenden Reichtum an Chromatoforen, die mit Fortsätzen versehenen charakteristischen Pigmentzellen, die in ihrer Reichlichkeit und tief in der Kutis lagernd, eine förmliche zweite tiefe Pigmentlage bilden, die parallel zu dem oberflächlichen Pigmentlager in den untersten Epidermiszellen gewissermaßen ein Pigmentmagazin bilden. Die zwischen beiden Pigment-Streifen oder -Lagern befindliche nahezu pigmentfreie Zone, die etwa die Breite einer Papille besitzt, wirkt optisch schwächend auf die dunkelbraune Färbung, etwa wie im Sinne des Irisierens. Daher kommt es auch, daß auf Finger- und Glasdruck die braune Färbung der Pigmentflecke noch verstärkt aus den bläulichgrauen in einen dunkelbraunen Ton verändert wird.

Es handelt sich also in diesem zweiten Falle um ein seltenes Pigmentexanthem mit offenbar eigenartiger Histopathogenese, um ein echtes Stigma syphiliticum.

Das Verständnis für die Pathogenese des hier beschriebenen Falles von Pigmentexanthem wird noch gefördert durch die nachstehende Schilderung eines anderen Falles von Pigmentexanthem nicht syphilitischen Ursprungs.

Das eigenartige, aber nur syphilisähnliche Pigmentexanthem dieses dritten Falles, ein Hautsymptom von seltener Intensität und dichtester Blüten, gibt auch eine hochinteressante Bestätigung für meine eingangs angeführte These: „Daß die äußeren klinischen Merkmale heutzutage nicht ausreichen dürfen, um zu klaren Auffassungen über die



Natur eines Ausschlages zu gelangen, daß vielmehr Spirochaeten-Befund und Wassermann-Reaktion des Blutes zur Differenzierung in solchen zweifelhaften Fällen unbedingt nötig, geradezu unentbehrlich sind."

Fall III. Exanthema pigmentosum postvariolosum.

Die Krankengeschichte des Falles ist folgende:

Am 23. November 1915 wurde der 39jährige Kanonier Janitcek mit einem ausgebreiteten großfleckigen Exanthem auf unsere Abteilung aufgenommen.

Patient gab an, vor 18 Monaten in Ungarn ein Geschwür am Penis aquiriert zu haben, das bald abheilte, dem dann einige Zeit nachher unter schwerem Fieber und Kreuzschmerzen am Körper ein allgemeiner Ausschlag gefolgt sei. Andere Krankheiten hatte er angeblich niemals überstanden und auch irgendwelche Kuren, weder innerlich noch in Form von Injektionen sind dem Patienten jemals zu Teil geworden. Der Patient will auch außer damals niemals anderweitig in Spitalsbehandlung gewesen sein.

Von dem gegenwärtig am Körper vorhandenen dichten Ausschlag habe er selbst keine Kenntnis gehabt. Der Arzt seiner Militärabteilung habe ihn trotzdem deshalb ins Spital gewiesen.

Status praesens: Der mittelgroße, mittelkräftige, gut gebaute, dem Alter entsprechend aussehende Mann zeigt am ganzen Körper ein ziemlich dichtstehendes, dunkelbraunes, großfleckiges Exanthem. Die Mundschleimhaut und die sonstigen Schleimhäute sind völlig frei von Erscheinungen spezifischer Art. Außer geringen Leistendrüsenschwellungen nirgends tastbare Lymphdrüsen.

Das Exanthem selbst besteht aus auffallend und außergewöhnlich dicht gestellten, aber doch gleichmäßig und scharf abgrenzbar verteilten, sowohl an der Vorder- wie Rückseite des Stammes und der Extremitäten, symmetrisch angeordneten, dunkelbraunen bis schiefergrauen Flecken. Dieselben sind zum großen Teile rundlich und nach den Spaltlinien der Haut angeordnet, zum Teil mehr längsoval oder fast rhomboedrisch be. grenzt, die intensivsten Flecke sind an den Schenkeln und Waden, dann an der Brust und am Gesäß. Hand und Fußteller sind vollständig frei. Relativ schwächer ausgebildet sind die Flecke am Rücken, in der oberen Kreuzgegend und an den Schultern. Gesichts- und Kopfhaut sind frei, am Hals sind nur sehr wenige Flecke vorhanden. Sie sind von lichterem Kolorit. Die Flecke konflurieren nirgends, bilden nirgends Figuren, Kreise oder Girlanden, sondern bilden jeder für sich ein selbständiges Ganze. Bei näherem Zusehen zeigt sich fast bei allen Flecken, besonders aber bei einzelnen des Stammes, das Zentrum des pigmentierten Areales etwas lichter, teilweise bedeutend lichter als die Peripherie. An manchen Stellen sind auch kleine, eben merkbare, zentrale, narbenartige Depressionen, wie nach Aknepusteln, an anderen Stellen auch solche mehr



der Atrophie ähnliche Niveauverschiedenheiten. Durch Reiben wird keine, auch nicht vorübergehend merkbare Farbenveränderung an den Flecken erzeugt.

An der völlig blassen Haut des Nasenrückens und an beiden Nasenflügeln fanden sich zahlreiche teils seichte teils tiefer greifende, meist unregelmäßig begrenzte charakteristische Blatternarben.

Am 21./XII. ergibt die W.-Reaktion ein vollständig negative-Resultat.

Vom 18. Dezember angefangen bis zum 18. Januar werden dem Patienten, trotz der Zweifel an der luetischen Natur des Exanthems, in Abständen von je 5 Tagen je 7 Teile gleich 7 *cg* Quecksilber des 20%igen grauen Öles in die Gesäßmuskulatur injiziert.

23./XII. Es wird behufs histologischer Untersuchung am 6. Januar ein kleines Hautstück aus dem Oberschenkel entnommen.

Die betreffende Effloreszenz war etwa linsengroß und hatte im Zentrum des dunkelbraunen Fleckes eine deutlich lichtere, scheinbar etwas eingesunkene Partie.

24./I. 1916. Da bis nun, nach einem fast 6wöchentlichen Aufenthalts eine Verfärbung und Änderung des Pigmentexanthems, ein Kleiner- oder Blässerwerden der Flecke nicht deutlich merkbar war, wurde dem Patienten 0·3 Salvarsan auf 150 Aqua infundiert und 2 Tage später nochmals eine Blutuntersuchung gemacht. Dieselbe ergab laut Befund vom 25. Januar ein ebenfalls negatives Resultat. Die Leistendrüsen, die früher immerhin tastbar und etwas derber geschwellt waren, waren vielleicht etwas zurückgegangen, sonst keine Veränderung.

Somit waren unsere manchmal auftauchenden Zweifel, ob es sich denn hier wirklich um ein vorausgegangenes syphilitisches Exanthem gehandelt habe, nicht zum Schweigen gebracht und die spezifische kombinierte Kur wurde deshalb nur noch auf kurze Zeit, u. zw. gänzlich erfolglos fortgesetzt, dann definitiv unterbrochen. Bis zu seiner Entlassung am 16. März 1916 hatte Patient im ganzen sieben graue Öl- und drei Salvarsaninfusionen bekommen. Das Befinden des Patienten war während der ganzen Zeit ein vorzügliches. Er nahm etwas an Körpergewicht zu, woran wohl die regelmäßige Kost und Ruhe ihren Anteil gehabt haben mochte.

Der Patient zeigte bei der Entlassung auch bei genauester Betrachtung keine deutlich merkbare Änderung seines Exanthems weder in Bezug auf die Zahl, noch Form, noch Intensität der Färbung der Pigmentflecke.

Klinische Epikrise: Aus der völlig unzureichenden Anamnese, dem spärlichen klinischen Befund, der ja nur aus einem, allerdings sehr auffallenden und dichten Pigmentexanthem bestand, konnte ich vorläufig überhaupt keine Diagnose stellen. Vor allem lag die Frage: handelt



es sich hier um ein Residuum einer syphilitischen oder um das irgend eines anderen akuten Exanthems? zur Entscheidung vor. Ein Stigma post syphiliticum oder etwas anderes?

Am ähnlichsten war das Exanthem in der Verteilung, Größe und Intensität der Einzelflecke, einem spezifisch syphilitischem Pigmentexanthem. Doch der absolut mangelnde Effekt der intensivsten spezifischen Therapie, der früher und später negativ gebliebene Befund der W.-Blutreaktion, schlossen die Lues wohl ziemlich sicher aus. Von anderen akuten Infektionskrankheiten hatte der Mann bloß Blattern durchgemacht, wie sich wohl aus der Anamnese, die auf Blattern hindeutete (Kreuzschmerzen, heftiges Fieber, Isolierung), mit größter Wahrscheinlichkeit schließen ließ.

Außerdem waren andere äußere Ursachen für das Auftreten des Ausschlages, wie Pedikuli, Insektenbisse anderer Art, toxische Einflüsse durch Beruf oder besondere Zufälle, nie vorhanden gewesen und nicht anzunehmen.

In positiver Richtung lagen nur einzelne sichere Blatternarben im Bereiche des Gesichtes, Nase, Stirne, Wange Richtung gebend vor. Allerdings, daß Varizella, Variola vera, Variolois oder selbst Variola haemorrhagica derlei dicht gestellte bleibende Pigmentfläche hinterläßt, schien auffällig, ist wenigstens kaum bekannt und gewiß nirgends beschrieben oder gar hervorgehoben, vielleicht werden moderne Ärzte an Blatternabteilungen, vielleicht die Erfahrungen dieses Krieges bei Variola im allgemeinen uns darüber anders belehren.

Die Literatur, so weit sie mir diesbezüglich in letzter Zeit zugänglich war, läßt nur bei Kaposi (Lehrbuch) die Bemerkung finden, daß mitunter die prämonitorischen Erytheme der Variola vera und haemorrhagica länger bleibende Pigmentflecke hinterlassen. Näheres wird auch dort nicht angeführt.

Ebenso wenig in Hebras allgemeiner Pathologie und Symptomatologie der Hautkrankheiten, Handbuch, 1860, III, 2. Abt. Kapitel: Symptomatische, erworbene Pigmen-



tierungen (Chloasma symptomaticum, p. 10), noch anderwärts in der Pathologie, der Pädiatrie oder internen Medizin.

Die Verschiedenheit der Pigmentflecke gegenüber syphilitischen ließ eine weitere, genaue, auch histologische Untersuchung jedenfalls der Mühe wert erscheinen.

Histologischer Befund.

Der histologische Befund der in Formol gehärteten und verschiedenen Färbungsmethoden unterzogenen Serienschnitte des exzidierten Pigmentfleckes ergab bei schwacher und mittelstarker Vergrößerung anscheinend normale Verhältnisse. Es fällt nur eine stärkere Pigmentierung der unteren Epidermislagen, insbesondere an den beiden Seiten und Enden des Schnittes auf.

Bei starker Vergrößerung zeigen sich dieselben Verhältnisse. Das Pigment ist auf die unterste und unmittelbar darüberliegende Zellschicht der Epidermis beschränkt. In zarten, gelblichen, nebelhaften Wolken oder in dunkelgrauen bis schwarzen, gleichmäßigen, feinen Körnchen umgibt es ringförmig den Kern der Keimschichtzellen. Während in den mittleren Partien des Schnittes das Pigment in manchen Zellen ganz fehlt oder nur angedeutet ist, wird es gegen die Peripherie und den Rand des Schnittes deutlich immer dünkler und dichter. Veränderungen an der Epidermis oder Unterschiede zwischen Rand und Zentrum sind nicht sicherzustellen. Nur die Pars reticularis ist im Zentrum deutlich verschmächtigt.

Die Kutis zeigt sowohl im Papillarkörper als in den tieferen Lagen wohl auffallend viele und etwas erweiterte Gefäße, doch ist die Umgebung dieser Gefäße und die Bindegewebsfasern selbst von der Norm nicht abweichend. Auch die zahlreich vorhandenen Follikularapparate zeigen ein vollständig normales Aussehen. Von großem Interesse ist das Verhalten des Papillarkörpers bezüglich der Chromatoforen. Man hat Mühe, überhaupt welche zu finden. In sehr geringer Anzahl sind solche nur in der Peripherie des Schnittes sichtbar. Sie enthalten sämtlich nur wenig Pigment, die Fortsätze sind schwach ausgebildet, das Zentrum des Schnittes ist völlig frei von ihnen. Mastzellen, Plasmazellen, nur in einzelnen Exemplaren entlang der Gefäße der obersten Kutislagen.

Faßt man den Befund zusammen, so zeigt sich eine kaum merkbar geringe Hyperämie der oberen Kutislagen, eine stärkere Pigmentierung der Wandteile des Schnittes, keine ausgesprochenen entzündlichen Gefäßveränderungen, Färbungen auf Bakterien wurden überhaupt keine gemacht. Die Differenz in der Pigmentierung zwischen Peripherie und Zentrum des Schnittes kommt auch im Schnitte deut-



lich zum Ausdruck, ebenso wie bei der Inspektion der Flecke auf der Haut.

Ziehen wir nun einen Vergleich in der Klinik und Histologie beider Pigmentveränderungen:

Die Differenz der Pigmentanordnung hier im Falle Janitcek in einfacher Lage in der Keimschicht gegenüber dem doppelten parallel angeordneten Pigmentlager in dem vorbeschriebenen Fall Suran erklären auch deutlich die verschiedenen optischen Phänomene beim Anblick der Haut.

Was an diesen beiden Fällen von Pigmentexanthemen besonders interessant ist, ist die ungewöhnlich lange Dauer, die Unveränderlichkeit in Bezug auf Intensität der Pigmentationen. Beide stellen also Stigmata dar.

Ich selbst erinnere mich, kaum jemals derartig intensive Pigmentationen nach einfach makulösen[1]) oder papulösen Exanthemen und namentlich in solcher Ausbreitung gesehen zu haben, weder nach Lues noch nach Variola. Ich sah solche doch nur und zwar sogar recht häufig nach Lues in der Form eines Leukodermas, also als örtliches Exanthem, also als Positiv zu dem vorhandenen Negativ.

Auch aus den Literaturangaben über Pigment und Lues, wenigstens so weit mir dieselben hier zu Gebote stehen, geht dasselbe hervor.

I. Neumann gibt in seiner Syphilis, 1896 [(p. 286), über die Dauer der Pigmentationen nach makulo-papulösen Ausschlägen kaum irgend einen Aufschluß, er handelt bloß ausführlich das Leukoderma syphiliticum ab. Von letzterer hat er Fälle von 12jähriger Dauer beobachtet. Auch Kaposi sagt von makulösen Syphiliden, daß sie gewöhnlich ohne Schuppung und ohne eine Spur zu hinterlassen schwinden mit der zeitweiligen Ausnahme einer Pigmentierung.

Von den papulösen Exanthemen nimmt er an, daß sie

[1]) Nach der Größe der Flecke kann es sich bei Fall Suran sicher nur um ein makulöses, bei Fall Janitcek um ein makulös-papulöses Exanthem gehandelt haben.

sich in bekannter Weise, vom Zentrum nach der Peripherie fortschreitend, rückbilden und unter Schuppung mit Hinterlassung eines atrophischen, anfangs pigmentierten, später weißglänzenden Rückens verschwinden. Ein allbekanntes Vorkommen, das auch für unseren zweiten Fall bis zu einem gewissen Grade paßt, wird doch immerhin von Kaposi über solche intensive Pigmentationen in Form eines förmlichen Pigmentexanthems an Stelle der hyperämischen Zone keine Erwähnung getan.

Eingehender bespricht E. Finger die regressiven Metamorfosen der syphilitischen Effloreszenzen. In seinem Lehrbuch, die Syphilis und venerischen Krankheiten, 1901, p. 57, sagt er: An der Stelle des Sitzes (der syphilitischen Effloreszenzen) pflegt die Haut bei makulösen ein nur blaßgelbes, bei papulösen tiefbraunes Kolorit zu behalten, das seiner Ausdehnung nach der Größe der Effloreszenzen entspricht, auch gleich derselben scharf umschrieben zu sein pflegt.

Dieses braungelbe Kolorit wird bedingt durch insbesonders entlang den Gefäßen des Stratum papillare angehäuftes Pigment, das aus den oben erwähnten kapillaren Hämorrhagien stammt und hat die eigentümliche Eigenschaft, ohne Behandlung nicht zu schwinden, dagegen selbst auf eine oft erst nach Jahren eingeleitete antisyphilitische Kur meist „vollständig" zu vergehen.

Es scheint also, daß Finger derlei Formen doch öfter gesehen hat, die ich, wenn auch ebenfalls nach 30-jähriger Erfahrung, in dieser Intensität und Extensität jahrelang andauernd mich nicht erinnere gesehen zu haben. Auch die von ihm angenommene fast sichere Beeinflussung durch eine wie hier in beiden Fällen sehr gründliche und intensive kombinierte Hg-Salvarsankur blieb ohne merkbare Änderung auf die Färbung der Flecken.

Jadassohn sagt 1905 im Handbuch der praktischen Medizin, herausgegeben von Ebstein und Schwalbe, Kapitel venerische Krankheiten, p. 788: die Roseola verschwindet ohne Therapie entweder nach Tagen oder Wochen spurlos oder sie hinterläßt in manchen Fällen mattbräun-

liche Flecken. Und weiterhin, p. 798, sagt er, von den Spuren, welche die papulösen Exantheme oft für längere Zeit zurücklassen, sind die Pigmentierungen nicht vom Grade des Prozesses, sondern auch von der Individualität des Einzelnen abhängig. Es gibt Menschen, bei welchen nach jeder Entzündung eine dunkle Verfärbung bestehen bleibt. Selten bleiben nach einfachen papulösen Exanthemen leicht atrophische, von gerunzelter Epidermis bekleideter, manchmal „bläulich" gefärbte, ganz ausnahmsweise auffallend weiße Flecken zurück.

Über die Dauer des Zurückbleibens solcher Pigmentierungen aber — ausgenommen das gesondert behandelte Leukoderma syphiliticum — macht auch Jadassohn keine näheren Angaben. Inwiefern solche Pigmentierungen nach verschiedenen Zeiten untersucht, Differenzen in histologischer Beziehung, etwa im Sinne von Involutionsvorgängen im Bereiche noch restlicher syphilitischer Infiltrationen an den Gefäßen oder den Pigmentanhäufungen aufweisen, fand ich eigentlich keinerlei sicheren Angaben in der Literatur.

Es wäre noch zu erwägen, ob aus den histologischen Befunden beider hier beschriebenen Fälle von Pigmentvermehrungen an Stelle vorausgegangener fraglicher syphilitischer oder variolöser Exantheme irgend etwas für die Lehre der Pigmentbildung der Oberhaut Bedeutungsvolles hervorgeht.

Bekanntlich herrschen noch dreierlei Auffassungen. Die ältere, eigentlich älteste, welche durch Untersuchungen von Caspary, Kaposi, Schwalbe und anderen die autogene Entstehung des Haut- bzw. Haarpigmentes bei Tieren und bei Menschen lediglich den Epithelzellen zuschreibt, eine Auffassung, welche durch die Arbeiten Ehrmanns, Riehls, v. Köllickers und in neuerer Zeit speziell auch diejenigen Kargs als unzureichend erkannt wurde. Der Nachweis des Pigmentes und der dasselbe erzeugenden Melanoblasten als normalen Bindegewebselementen der Kutis (Ehrmann 1884—1887), sowie der den Zutransport der



meist in um die Gefäßwand gelagerten Pigmentkörner durch Wanderzellen ebenfalls bindegewebigen Ursprungs (Chromatoforen Riehls) hatte die alte Lehre stark ins Schwanken, ja zum Vergessen gebracht.

Neuerdings aber haben die Untersuchungen von Post, Kromayer, Meirowsky und Helmich, sowie Witting und Hemdi in einer wohl jeden Zweifel ausschließenden Weise und auf verschiedenen Wegen die Auffassung zur Geltung gebracht, daß neben der Pigmentbildung und Wanderung aus der Kutis zur Epidermis hin doch noch eine autogene Pigmentbildung in den untersten Epidermislagen selbst stattfindet, ja daß diese Art der Pigmentbildung die hauptsächliche sei. Der eine unserer Fälle spricht (Fall Suran) histologisch unbedingt für die Bildung pathologischen Pigmentes auf der Tiefe der Kutis her, also im Sinne Ehrmanns und Riehls. Der andere Fall (Janitcek), dessen Pigment ebenfalls als ein pathologisches auf entzündlicher Basis entstandenes aufgefaßt werden muß, spricht jedenfalls für die Auffassungen von Karg, Meirowsky und der übrigen, welche auch den Vorgang der Neubildung pathologischen Pigmentes in den untersten Epidermislagen annehmen; in jedem Falle ist es der gesteigerte Blutzufluß, die gesteigerte Zufuhr von Ernährungsmaterial, welche die Pigmentbildner zur Tätigkeit anregen.

Doch scheint es, daß wenigstens für pathologische Zustände der Sitz der Pigmentbildner starken individuellen Schwankungen unterworfen ist, vielleicht, daß überhaupt auch die normale Pigmentbildung bei verschiedenen Menschen, an verschiedenen Orten vor sich geht, bei manchen in der Kutis, bei anderen in der Epidermis.

Die so wesentlich verschiedenen histologischen Befunde, bei zwei in ihrer Ätiologie und Genese vollständig analogen pathologischen Hautzustände, weisen auch auf die Richtigkeit der Auffassungen von Jarisch und Kaposi hin, welche nebst der hämatogenen die metabolische, den normalen Geschwulstzellen eigentümliche Pigmentbildung nachdrücklichst vertreten haben.



In allen drei hier geschilderten Fällen handelt es sich um Hautanomalien, also um bleibende Merkmale, echte Stigmata, vorausgegangener syphilitischer bzw. anderweitiger (variolöser) Infektionen, was differentialdiagnostisch von Interesse ist.

Auch die eingangs erwähnte Tatsache, daß die modernen Untersuchungsmethoden auf Spirochaeten und spezifische Blutreaktion für die Kennzeichnung einer Veränderung als abgelaufenes Symptom und bleibendes unveränderliches Merkmal ihre große Bedeutung haben, hat sich in unseren Fällen als richtig erwiesen. Insbesondere die W.-Reaktion, welche nicht nur durch den positiven, sondern auch durch den bleibend negativen Ausfall für das Bestehen bzw. Nichtvorhandensein des syphilitischen Prozesses im Organismus aufklärend wirkt, rechtfertigt hier ihre hervorragende Bedeutung.

Bezüglich der Literatur konnte ich bloß die in meinem Besitze befindliche und bis vor dem Krieg bekannte Literatur benützen. Ich verweise deshalb auf Oppenheim-Fingers Arbeiten sowie auf die seither aus Prof. Bruhns Abteilung erschienene Arbeit über Atrophia cutis maculosa luetica von Arthur Alexander und Max Zenger (Dermatol. Zeitschr., Bd. XXIII, Heft 1, 1916).

Erklärung der Abbildungen auf Taf. LV—LX.

Fig. 1. Fall I. Kan. Ferlatti. Zahlreiche Makulae mit unregelmäßigen, dellenförmigen, atrophischen Zentren. Beginn der Beobachtung 25./IX. 1915.

Fig. 2. Fall I. Vorderansicht der atrophischen Flecke nach vollständigem Abblassen der makulösen Erytheme. (15./III. 1916.)

Fig. 3. Fall I. Dasselbe wie Fig. 2. Gesamtansicht der Rückseite (15./III. 1916.)

Fig. 4. Fall I. Oberkörper. (25./IX. 1915.)

Fig. 5. Fall I. Oberhautschnitt. Vergr. 70 : 1. Atrophie der Epidermislagen. Vollständiges Verstrichensein des Papillarkörpers. Kutane Atrophie bis zum Fehlen der elastischen Elemente. Leichte randständige Gefäßinfiltration durch kernhaltige Rundzellen.

Fig. 6. Fall II. Ers.-Res.-Inft. Josef Suran. Ansicht der Flecke am Oberkörper. Vorderseite. 14./XII. 1914.



Fig. 7. Fall II. Ansicht der Flecke am Oberkörper. Rückseite. (Extremitäten.) 14./XII. 1914.

Fig. 8. Fall II. Ansicht der Flecke an den Waden und der syphilitischen Schwielen an den Fußsohlen. 14./XII. 1914.

Fig. 9. Fall II. Vergr. 200 : 1. Färbung Hämalaun-Eosin. Unterhalb einer ziemlich intensiv vermehrten pathologischen Pigmentanhäufung innerhalb der untersten Epidermiszellenlagen findet sich noch eine zweite, tiefer liegende Schichte von Chromatophoren, verzweigten Pigmentzellen, die das seltene klinische Bild durch die Intensität ihrer Färbung und durch ihre Lagerung völlig erklären.

Fig. 10. Fall III. Kanonier Johann Janitcek am 6. März 1916 (kurz vor seiner Entlassung). Dreimonatlicher Spitalsaufenthalt, intensives symmetrisches Pigmentexanthem am Körper und Extremitäten nach Blattern, seit vielen Jahren bestehend.

Fig. 11. Fall III. Exanthema papulosum pigmentosum postvariolosum Gesäß und Oberschenkel.

Fig. 12. Fall III. Vergr. 200 : 1. Hämalaun-Eosinfärbung. Starke feinkörnige Pigmentvermehrung im Rete Malpighii, bei sonst normalem histologischem Hautbefund.

Die klinisch eben merkbare zentrale Atrophie der Pigmentflecke war an dem exstirpierten Gewebstücke im Bereiche der untersuchten Schnitte nicht deutlich merkbar.

Aus der Universitätsklinik für Syphilidologie und Dermatologie in Wien (Vorstand: Hofrat Professor Dr. Finger).

Dariersche Dermatose mit Schleimhautveränderungen und impetigoartigen Eruptionen.

Von Dr. J. Reenstierna (Stockholm).

(Hiezu Taf. LXI.)

Schleimhautveränderungen bei der Darierschen Krankheit scheinen zu den Seltenheiten zu gehören. In der mir zugänglichen Literatur fand ich solche Fälle nur erwähnt von Hallopeau und Darier (1), Fabry (2), Sachs (3), Seifert (4), Löhe (5), Kren (6) und Jordan (7); in sämtlichen handelte es sich um ein Befallensein der Mundhöhlenschleimhaut. Ferner sollen nach Jordan White (8), Eytubal (9), Nékam (10) und Havas (11) kleine papilläre Bildungen am Gaumen beobachtet haben. In keinem der angeführten Fälle liegt jedoch eine mikroskopische Untersuchung vor, weshalb uns die Histologie der Psorospermosis der Schleimhaut bisher eigentlich noch ganz fremd ist.

Während meines Aufenthaltes an der Fingerschen Klinik konnte ich einen dort schon seit längerer Zeit in Beobachtung stehenden Patienten[1]) genauer untersuchen, der außer dem gewöhnlichen Bild der ausgeprägten Darier-Dermatose auch recht markante Veränderungen der Zungenschleimhaut dargeboten hat. Es war mir auch die Möglichkeit gegeben, diese Schleimhautveränderungen histologisch ansehen zu können. Aus diesem Grund und ferner weil der Fall in einer anderen Beziehung — periodenweise auftretende impetigoartige Eruptionen im Gesichte — interessant ist, will ich ihn hier kurz mitteilen.

[1]) Der Fall wurde in der Sitzung der Wien. dermatol. Gesellsch. am 16. März 1916 von Kyrle demonstriert.



Anamnese: Stanislaus C., 24jähriger, mazurischer Bauer (Infanterist), wurde am 24./XII. 1916 zum zweitenmal in die Klinik aufgenommen. Die jetzige Krankheit besteht angeblich seit etwa neun Jahren. Vor 14 Tagen bekam er plötzlich ohne bekannte Ursache (wie vorher schon einige Male) im Gesicht einen Ausbruch von eitrigen, nässenden Effloreszenzen.

Status: Allgemein-somatischer Befund ohne Interesse.

Hautveränderungen: Die braunschwarz verfärbte Haut des Gesichtes befindet sich in einem akut entzündlichen Zustand (Rötung, ödematöse Schwellung etc.), sie ist mit einem fast zusammenhängenden Schorf von impetigoartigen Krusten überzogen. Unter demselben sowie auch an den nicht mit Krusten bedeckten Partien des Kopfes findet sich ein Rasen von papillären Exkreszenzen verschiedenen Aussehens. Am dichtesten stehen dieselben am behaarten Kopf, an den Schläfen, in den Ohrmuscheln neben den äußeren Gehörgängen und hinter den Ohren. An diesen Stellen sind sie von sepiabrauner und dunklerer Farbe, während die im übrigen Gesicht einen mehr hellbraunen Ton aufweisen. Die Warzenbildungen erreichen die Größe einer halben Linse und sind im allgemeinen an die Follikelmündungen gebunden. Hie und da im Gesichte sieht man außerdem mehrere, wahrscheinlich durch Konfluenz entstandene, erbsengroße, etwas heller gefärbte Knötchen. Während im Gesichte die Einzelheiten der Effloreszenzen momentan wegen der akuten Entzündung schwer festzustellen sind, läßt sich dies an anderen befallenen Stellen viel leichter machen. Es ist nämlich der ganze Körper förmlich übersät mit Effloreszenzen: es finden sich solche am Hals (mit Ausnahme des hinteren Teiles), Axillen, vorderer und hinterer Schweißrinne, Nabelgegend, Seiten des Bauches, Leistenbeugen, Seitenteilen des Skrotums, den gegenüberliegenden Flächen der Oberschenkel, Crena ani und den untersten Teilen der Vorderarme und Unterschenkel. Die Effloreszenzen sind zum größten Teil schwarzbraun, follikulär gelagert und tragen ein meist ziemlich leicht abkratzbares, trockenes Hornkrüstchen. An Stellen, wo sich zwei Hautflächen berühren, sieht man auch Bildungen vom Aussehen nässender Papeln. Eine besondere Gattung Exkreszenzen sind an den Hand- und Fußrücken, sowie Grundphalangen der Finger und Zehen vorhanden. Hier ähneln die Knötchen ganz juvenilen Warzen, Die Nägel sind längsgestreift und brüchig.

Schleimhautveränderungen: Der gesamte Zungenrücken ist mit fast linsengroßen, grauweißen, sehr enge nebeneinander stehenden Zotten übersät, die einen eigenartigen lackähnlichen Glanz darbieten. Es finden sich solch warzige Effloreszenzen auch disseminiert an den Rändern der Zunge und an der Unterfläche derselben. Wangenschleimhaut, Gaumen und Kehlkopf sind frei.

Verlauf der Krankheit. Unter Behandlung mit weißer Präzipitatsalbe, antiseptischen Umschlägen u.s.f. sind die entzündlichen Veränderungen im Gesicht in etwa 14 Tagen völlig zurückgegangen. Die verschiedenen papillären Effloreszenzen sind stationär geblieben.



Mikroskopische Untersuchung: Mehrere Probeexzisionen der befallenen Hautstellen zeigen das typische Bild des Morbus Darier mit „Corps ronds“ und „Grains“. Ich finde es überflüssig, auf eine nähere Beschreibung einzugehen.

Probeexzision am Zungenrückens: Härtung in 10% Müller-Formol. Einbettung in Paraffin. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Die Schnitte (Taf. LXI) zeigen einen Rasen von dicht zusammengedrängten, papillären Wucherungen. Sowohl über, wie zwischen denselben ist das mehrschichtige Pflasterepithel bedeutend verdickt und von einer stellenweise recht mächtigen Hornschichte gedeckt. Das Epithel sendet mächtige, breite Zapfen in die Tunica mucosa hinein (Akanthose). Parakeratose ist nicht vorhanden. „Corps ronds“ und „Grains“ kann man nirgends entdecken. In der Tunica mucosa kommt an einzelnen Stellen eine unbedeutende Vermehrung der zelligen Elemente, ohne besondere Bevorzugung der Gefäße, vor. Die Submukosa ohne Besonderheiten.

Fassen wir das Wesentliche des Falles zusammen, so zeigt sich bei einem sehr stark entwickelten, ganz typischen Morbus Darier der Haut eine Mitbeteiligung der Schleimhaut, insbesondere der Zunge, wie sie wohl nur ganz selten zur Beobachtung kommt. Daß die Zungenveränderungen als gleichartig mit denen auf der Haut anzusprechen sind, kann wohl als zweifellos gelten. Schon das makroskopische Aussehen ist völlig in Einklang zu bringen mit den Erscheinungen auf der Haut und sie ähneln keineswegs den gewöhnlichen Zungenpapillen. Die mikroskopisch sichtbare mächtige Hyperkeratose derselben paßt auch mit dem Bilde der Hauteffloreszenzen zusammen. Wohl waren „Corps ronds“ und „Grains“ nicht zu entdecken, wir wissen aber nicht, ob diese Bildungen bei Schleimhaut — Darier überhaupt vorkommen können. Es bleibt in jedem Falle sehr wahrscheinlich, daß die erwähnten Zungenzotten echte Dariereffloreszenzen darstellen.

Der impetigoartige Ausschlag im Gesicht könnte ja rein zufällig sein. In unserem Falle kommt derselbe aber periodenweise wieder und man hat außerdem den bestimmten Eindruck, daß wirklich die Darierpapillen selbst impetiginös verändert sind. Aus äußeren Gründen (der akuten Entzündung) wurde die Probeexzision erst nach Abklingen des Prozesses ausgeführt und erhielt man histologisch in dieser Beziehung keine sicheren Anhaltspunkte.



Literatur.

1. Hallopeau und Darier. Sur un nouveau cas de maladie de Darier etc. Annales de dermat. et syph. 1896, p. 737. — 2. Fabry. Über Psorospermien bei Hautkrankheiten. (Bericht über einen typischen Fall von sogenannter Darierscher Psorospermose.) Arch. f. Derm. u. Syph. 1894, Bd. XXVI, p. 373. — 3. Sachs, O. Psorospermosis follicularis Darier. Wien. med. Wochenschr. 1906, Nr. 10, 11 und 12. — 4. Seifert, Arch. internat. de laryngologie, d'otologie et rhinologie. 1912, Bd. XXXIII, zit. nach. Arch. f. Derm. u. Syph. 1913, Bd. CXV, p. 373. — 5. Löhe. Fall von Darierscher Krankheit (Psorospermose). Derm. Zeitschr. 1913, Bd. XX, p. 810 (Verhandl. d. Berl. Derm. Gesellsch.) — 6. Kren. Arch. f. Derm. u. Syph. 1914, Ref. Bd. CXIX, p. 514. (Verhandl. d. Wien. Derm. Gesellsch.). — 7. Jordan. Derm. Wochenschr. 1914, Bd. LVIII, p. 150. (Verhandl. d. Moskauer Ärzte). — 8. White, 9. Eytubal, 10. Nékam und 11. Havas zit. nach Jordan. — 12. Kyrle. Arch. f. Derm. u. Syph. 1916, Ref. Bd. CXXII, p. 794 (Verhandl. d. Wien. Derm. Gesellsch.).

Die Erklärung der Abbildung auf Taf. LXI ist dem Texte zu entnehmen.

Aus der k. k. Universitäts-Kinderklinik in Wien.
(Vorstand: Prof. C. v. Pirquet.)

Über ein makulöses Exanthem bei Diabetes mellitus.

Von Dr. **Herbert Koch,**
Assistent der Klinik.

(Hiezu Taf. LXII.)

Der Diabetes mellitus hat verschiedentliche Beziehungen zu pathologischen Erscheinungen auf der Haut. Die Literatur über Dermatosen bei dieser Erkrankung ist außerordentlich reichhältig.[1]) Ich verweise hier nur auf die zusammenfassenden Arbeiten von v. Noorden (Monographie „Die Zuckerkrankheit", Berlin, Verlag von August Hirschwald), von Jessner, S. (Anomalien bei inneren Krankheiten, Berlin, Verlag August Hirschwald), von Salomon, H. und C. v. Noorden (Die Krankheiten der Haut in von Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Band II) und von Jadassohn, J. (Hautkrankheiten bei Stoffwechselanomalien, Berlin 1905, Verlag von August Hirschwald). Ich will, ohne hier auf eine nähere Besprechung der Dermatosen bei Diabetes mellitus einzugehen, nur im großen und ganzen darauf hinweisen, daß nach der Darstellung von Jadassohn hauptsächlich zwei große Gruppen auseinander gehalten werden müssen. Zu der ersten gehören die spezifisch diabetischen Dermatosen, wie Diabétes bronze und Xanthoma diabeticum, Erkrankungen, welche nur in Fällen von Diabetes mellitus sich entwickeln können. Zu der anderen Gruppe gehören Dermatosen mannigfacher Art, deren Ent-

[1]) Die Arbeit wurde vor Kriegsbeginn bereits fertiggestellt, wurde jedoch aus äußeren Gründen nicht in Druck gebracht. Da der Autor im Felde steht, konnten die eventuell nach 1914 erschienen Arbeiten nicht berücksichtigt werden.

stehung nicht allein auf dem Diabetes mellitus beruht, sondern gleichzeitig auch auf andere Ursachen, wie Mikroben, chemische und mechanische Reizung der Haut, Nerven- und Gefäßstörungen zurückzuführen ist, so z. B. Pruritus, Ekzem, Furunkel etc.

Bei einer Reihe von Fällen von Diabetes mellitus im Kindesalter ist mir ein Exanthem aufgefallen, das bisher noch nicht beschrieben worden ist, das aber nach meinen, wenn auch noch auf einem geringen Material basierenden Erfahrungen ziemlich häufig vorkommen muß. Dieses Exanthem besteht aus runden oder ovalen oder auch manchmal in der Spaltungsrichtung der Haut verzogenen Effloreszenzen. Die Größe derselben kann von der eines Stecknadelkopfes bis zu der einer Bohne schwanken. Die Farbe ist bläulichlivid. In sehr vielen Effloreszenzen befindet sich ein zentral gelegenes rotes Pünktchen. Eine Ähnlichkeit mit den Tâches bleues ist unverkennbar. Die Effloreszenzen haben einen streng makulösen Charakter, ja bei manchen hat es den Anschein, als ob diese in einer, wenn auch minimalen Delle der Hautoberfläche liegen. Die Dichte des Exanthems kann sehr verschieden sein. Manchmal sind die Effloreszenzen nur vereinzelt zu finden, manchmal wieder an gewissen Stellen in Haufen, ja in einem Falle beobachtete ich ein vollständig universelles Auftreten über allen Körperregionen. Es ist jedoch nie zu einer wahrnembaren Konfluenz zwischen den einzelnen Effloreszenzen gekommen. Die Lokalisation ist keine bestimmte. Doch tritt das Exanthem häufiger an den Extremitäten auf, wie am Stamm.

Der Verlauf dieses Exanthems konnte in den meisten Fällen nicht näher verfolgt werden, da die Kinder meist bald im Coma diabeticum gestorben sind. In einigen Fällen jedoch ist das Exanthem in Tagen verschwunden. Es blaßt langsam ab und hinterläßt nach dem Verschwinden keine Residuen. Das tritt in den Fällen ein, in welchen durch die Behandlung bald eine bedeutende Besserung des Befindens erzielt werden konnte. In schweren Fällen konnte jedoch auch noch während des Spitalsaufenthaltes das Auftreten von frischen Effloreszenzen beobachtet werden.

Die Häufigkeit des Auftretens dieses Exanthems scheint nun ziemlich groß zu sein. Ich verfüge jetzt über 9 Fälle, von denen ich 8 selbst beobachten konnte, während ein Fall mir in liebenswürdigster Weise von Dr. Novacek mitgeteilt wurde.

Krankengeschichten.

Fall 1. J. K., 13jähr. Knabe (Kinderabteilung der allgem. Poliklinik, Vorstand Prof. Hamburger), aufgenommen 29./V. 1911.

4. Kind, Brustkind, Morbillen vor 2 Jahren, fast immer gesund gewesen. Seit Ostern Abmagerung, Mattigkeit, viel Essen und Trinken, viel Urinieren. Seit 14 Tagen Ausschlag. Eltern und Geschwister gesund.

Status praesens vom 30./V.: Groß, mittelkräftig. Sensorium frei, keine Schmerzen, starke Mattigkeit, eingefallene Augen, starke akute Abmagerung, Haut trocken. Über die ganze Körperfläche ausgebreitet ein hellrotes, kleinfleckiges, teilweise konfluierendes Exanthem. In der Mitte der Effloreszenzen ein kleines rotes Pünktchen, welches wohl in der Mehrzahl, jedoch nicht bei allen Effloreszenzen gefunden werden kann. Das Gesicht gerötet, die Hände blaurot zyanotisch, in geringerem Grade auch die Füße, Knochenbau grazil, hanfkorngroße Drüsen. P. S. R. und B. D. R. lebhaft. Pupillenreaktion prompt, Nase trocken, Rachen blaß. Lunge θ, Herz θ, Abdomen im Niveau des Thorax, beim Palpieren Schmerzäußerung. Urinbefund: Zucker stark positiv. Azeton positiv. Azetessigsäure positiv.

31./V. schweres Koma, ganz benommen, tiefe Atmung, Puls klein fliegend. Exitus letalis.

Fall 2. (Kinderabteilung des k. k. Wilhelminenspitales, Vorstand Primarius Dozent Dr. Foltanek.)

S. R., 5jähr. Mädchen, aufgenommen 24./I. 1912. Brustkind. Frühgeburt im 7. Monat. Masern mit Lungenentzündung, Feuchtblattern überstanden. Seit ca. 3 Monaten Abnahme des Appetits, dabei starkes Durstgefühl; sehr viel Urin. Seit einigen Tagen Kopfschmerzen, Ausschlag am Genitale, Stuhl verstopft. Eltern und Geschwister gesund. Nachts unruhig, schreit fort nach Wasser. Trinkt enorm viel; hochgradig abgemagert. Trockene Haut, allgemeine Blässe; etwas verfallenes Gesicht, stark ausgesprochene Nasolabialfalte, Augen haloniert. Pupillen mittelweit, reagieren gut. Das Kind zeigt eine gewisse Benommenheit; Zunge weiß belegt. Ein übler Geruch aus dem Munde, etwas aromatisch, nicht ganz azetonartig. Klagt über Schmerzen in der rechten Seite und ist unruhig. Über beiden Lungen Vesikuläratmen. Herztöne rein, Dämpfung zwischen Sternallinie links und Mammillarlinie, nicht verbreitert. Abdomen gespannt, nicht druckempfindlich, auf Klysma normaler Stuhl. Äußeres Genitale etwas zyanotisch, nicht infiltriert, einzelne Knötchen am Rande der großen Labien, kein Fluor. Puls kräftig regelmäßig — Respiration tief toxisch. Harn: strohgelb., sauer, Albumen θ, Diazo θ, Sacch. positiv, Azeton



positiv, Chloride etwas vermindert, Sediment θ, Azetessigsäure nicht deutlich, Zucker 7% polarisiert. Temperatur normal.

26./I. Rachen etwas gerötet, Kind sehr hinfällig, schlechter Schlaf. Starker Azetongeruch aus dem Munde. Schwere tiefe toxische Atmung. Am Ober- und Unterschenkel sieht man hirsekorn- bis hellerstückgroße, unregelmäßig livide Flecke in der Haut, von denen einzelne in der Mitte einen wie von einem Stiche herrührenden Punkt zeigen, der sich aber bei anderen Flecken nicht findet. Die Flecken finden sich auch am Stamme. An der oberen r. Extremität und zwar am Vorderarm in größeren Gruppen zusammenstehend. Bewußtsein erhalten, das Kind ist aber benommen.

27./I. Vollkommen bewußtlos, tief toxische Respiration. Augen tief haloniert, Pupillen weit, reagierend. Auftreten von 3—4 neuen Exanthemflecken auf der Haut der vorderen Thoraxwand. Gar keine Nahrungsaufnahme, Exitus.

Obduktionsbefund: Azetonämie bei Coma diabeticum. Diffuse eitrige Bronchitis, Status thymico-lymphaticus. Fettige (glykogene?) Degeneration der Niere.

Fall 3. Prot.-Nr. 68. (Universitätskinderklinik in Wien.) S. G., 7jähr. Mädchen, aufgenommen 30. Juni 1914. Anamnese: normale rechtseitige Geburt, Entwicklung normal. Mit 3 Jahren Masern, mit 2 Jahren Keuchhusten. Sonst immer gesund. Seit 15 Monaten leidet das Kind an großem Durst, trinkt 2—3 Liter Flüssigkeit. Seit dieser Zeit stark abgemagert. Vor 1 Jahr wurde Zucker im Harn nachgewiesen. Das Kind war 4 Wochen in Karlsbad, wurde aber nich zuckerfrei, Azeton soll sie dort verloren haben. Seit Oktober ist sie zu Hause, erhält ziemlich kohlehydratfreie Diät. Ein Onkel litt an Diabetes.

Status praesens vom 30. Juni: Schwächliches Kind, schlaffe Muskulatur, geringer Panniculus adiposus. Haut blaß, trocken. Über den Extremitäten zahlreiche, über den Stamm weniger zahlreich erbsen- bis bohnengroße Makulae von livid bläulicher Farbe. In der Mitte derselben befindet sich ein hellrotes Pünktchen, doch kann dieses auch fehlen. Die Form meistens oval, manchmal rund. Die Effloreszenzen stehen teils einzeln, teils in Haufen. Konfluenz ist nicht zu bemerken. Organbefund negativ. Harnbefund: Abdomen θ, Saccharum positiv. (4.5% positiv.) Azeton positiv. Azetessigsäure positiv.

2. Juli. Heute sind am linken Fuß frische Effloreszenzen zu beobachten. Die älteren sind teilweise schon abgeblaßt, ohne deutliche Residuen zu hinterlassen.

Fall 4. A.-N. 468 (Universitätsklinik in Wien). R., 9jähriger Knabe, aufgenommen 29./VI. 1912. Entlassen am 19. Juli 1912.

Anamnese: Beginn der Erkrankung vor 3 Jahren. Damals starke Abmagerung. Die Diagnose wurde auf Diabetes gestellt. Diätetische Behandlung. Jährlich einmal ein komatöser Anfall.

Status praesens: Guter Ernährungszustand, Hautkolorit blaß An den Extremitäten zahlreiche, am Stamm ganz vereinzelte erbsengroße, braune makulöse Flecken. Einzelne davon scheinen frischer zu sein, sie sind bläuchlich rot, haben bisweilen im Zentrum eine punktförmige, flohstichartige Rötung. Organbefund negativ. Urinbefund: Zucker 3·2%, Azeton mäßig reichlich, Azetessigsäure negativ.

Fall 5. Prot.-Nr. 32 (Universitätskinderklinik in Wien). A. F., 12jähr. Mädchen, aufgenommen am 17. Juni 1914.

Anamnese: Seit etwa einem Monat fällt den Eltern das starke Durstgefühl, die vermehrte Diurese, Abmagerung und Mattigkeit des Kindes auf.

Status praesens vom 18. Juni: Beträchtlich abgemagertes Kind von blasser Gesichtsfarbe, sehr geringer Muskulatur und geringem Panniculus adiposus. An der Innenseite der Oberarme und an der Innen- und Außenseite beider Oberschenkel klein erbsengroße bis bohnengroße livide Effloreszenzen, in einigen derselben ein zentral gelegenes winzig rotes Pünktchen, in anderen wiederum fehlend. An manchen Stellen stehen diese Effloreszenzen in Haufen, an anderen wiederum vereinzelt. Die Effloreszenzen sind ausgesprochen makulös. Organbefund negativ. Im Urin 3·9% Zucker, reichlich Azeton, Azetessigsäure in nachweisbaren Mengen.

19./VI. Zucker, 3·3% Azeton und Azetessigsäure vorhanden.

20./VI. Starke Apathie. Haut sehr trocken. An den unteren Extremitäten einige frische, in der Spaltungslinie der Haut sich erstreckende hellrote Flecke. Die älteren Effloreszenzen sind abgeblaßt.

22./VI. Die Effloreszenzen sämtlich noch sichtbar, aber sehr undeutlich. Verschlechterung des Allgemeinbefindens.

23./VI. Coma diabeticum.

24./VI. Exitus letalis.

Fall 6. Arch.-Nr. 541/1913. (Universitätskinderklinik in Wien.) B. S., 10jähr. Mädchen, aufgenommen 10./VIII. 1913, entlassen 14./VIII

Anamnese: Im März 1912 hat die Mutter bemerkt, daß das Kind sehr oft urinieren mußte. Der Harn war trüb. Das Kind hat damals sehr viel getrunken. Der Arzt verordnete eine kohlehydratarme Diät und Pulver. Die Diät hat das Kind bis zum 16./VI. 1912 eingehalten. Das Kind fühlte sich ziemlich gut, erst vor 14 Tagen wurde es matt, klagte über Kopfschmerzen und Juckreiz.

5./VIII. Zucker 5—6% im Harn. Status praesens: Panniculus adiposus mäßig entwickelt. Haut zeigt an der linken Thoraxhälfte und an der rechten Schulter bläuliche Maculae. An beiden Ober- und Unterarmen und an der Streckseite follikuläre Schwellung mit Kratzeffekten. Organbefund normal. Im Urin konnte man Zucker (5%), Azeton und Azetessigsäure nachweisen. Nach einigen Tagen entlassen.



Fall 7. Arch.-Nr. 25. (Universitätskinderklinik in Wien.) J., 11jähr. Knabe, aufgenommen 16./12. 1913, entlassen 22./I. 1914.

Anamnese: Seit einiger Zeit fällt der Mutter auf, daß das Kind trotz gutem Appetit abmagert und viel uriniert. Dann wurde das Kind sehr reizbar und nervös, klagte ab und zu über Kopfweh.

Status praesens vom 16./XII.: Untergewichtiger Knabe, Ernährungszustand schlecht, Haut blaß, anämisch, in Falten abhebbar. Am Abdomen unterhalb des Nabels sowie an den oberen medialen Partien der Oberschenkel ein kleinfleckiges, längs ovales, bläulichlivides Exanthem mit zentraler Rötung. Organbefund ohne Besonderheiten. Urinbefund und Saccharum stark positiv. Kein Azeton, keine Azetessigsäure.

18./XII. Azeton, Azetessigsäure negativ. Exanthem blaßt langsam ab.

23./XII. Exanthem fast völlig verschwunden, subjektives Wohlbefinden.

7./I. Zuckerfrei (nach Durchführung einer entsprechenden Diätkur). (Abbildung des Exanthems.)

Neuerliche Aufnahme 29./VIII. 1914. Komatöser Zustand. Exanthem auf der Brust und hauptsächlich am linken Oberschenkel.

31./VIII. Exitus letalis.

Fall 8. Arch.-Nr. 612/1912. (Universitätskinderklinik in Wien.) Z. K., Knabe 13 Jahre alt, aufgenommen 19./X. 1912, gestorben 21./X. 1912. Nie krank.

Seit 14./X. 1912 ist an dem Kranken ein auffallend starker Durst merklich. Es zeigte sich gleichzeitig Hungergefühl, ohne daß durch das starke Essen das Gefühl der Sättigung ausgelöst wurde. Die Lieblingsspeise war schwarzes und weißes Brot. Häufiges und reichliches Urinieren. Seit 18. Oktober besteht bei dem Kranken ein außergewöhnlicher Schwächezustand, jede Flüssigkeitsaufnahme wird sofort wieder erbrochen. Es besteht große Schläfrigkeit.

Status praesens vom 20. Oktober 1912. Kräftiger Knochenbau, geringer Panniculus adiposus. Auf der Bauchhaut, über der Brust und den Unterschenkeln spärliches, an den Ober- und Unterarmen reichlich stehendes Exanthem, welches aus kleinfleckigen, ziemlich gleichgroßen, blaßvioletten Effloreszenzen mit zentraler punktförmiger Hämorrhagie besteht. Herz und Lungenbefund negativ. Sensorium ist frei, doch ist Patient außerordentlich apathisch und antwortet nur ganz monoton und leise auf Fragen. Übler, obstähnlicher Geruch aus dem Mund (starker Azetongeruch). Im Urin konnte 6% Zucker, reichlich Azeton und außerdem Azetessigsäure nachgewiesen werden. Das Kind starb am zweiten Tage nach der Aufnahme in Koma.

Fall 9. (Dr. Josef Novacek aus Zólyom, Ungarn. Briefliche Mitteilung.) 16jähr. Knabe.

Im Urin konnte reichlich Zucker nachgewiesen werden. „Was



bei ihm besonders in die Augen fiel, war seine Hautbeschaffenheit. Die Haut auffallend trocken und rauh, die gewissermaßen an die Gänsehaut erinnerte. Über den ganzen Stamm und teilweise auch die Extremitäten ein makulöses Exanthem, bestehend aus einzelnen bläulichen, ungefähr runden, linsengroßen, anscheinend unter der Hautoberfläche liegenden Effloreszenzen. Die zentralen roten Pünktchen wurden nicht bemerkt. Auf dem Stamm war das Exanthem am besten ausgebildet, aber auch hier die Grenzen der einzelnen Effloreszenzen etwas unscharf, auf den Extremitäten zeigte das Exanthem eher das Bild einer lividen bläulichen Marmorierung. Das ganze Exanthem hat wegen der Beschaffenheit und der gleichmäßigen Ausbreitung den Gedanken an Flohstiche überhaupt nicht erweckt. Der Knabe ist einen Tag später plötzlich gestorben. Auch dieser Fall läßt am ehesten auf schwere Intoxikation durch den Diabetes mellitus als Ursache des Exanthems schließen."

Die histologische Untersuchung eines exzidierten Hautstückchens (Fall 3) ergab folgendes:

Das am Oberschenkel exzidierte Gewebsstück wurde in 10% Formalin fixiert und in der gewöhnlichen Weise nach Härtung in steigendem Alkohol in Paraffin eingebettet. Es wurde bei der Anfertigung der Präparate darauf geachtet, daß dieselben womöglich die ganze kleine Effloreszenz umfassen; zu diesem Zweck wurde zuerst durch einen senkrechten Längsschnitt das Hautstückchen in zwei Teile geteilt und mit der Schnittfläche nach oben eingebettet. Die ausgeführten Färbungen waren die allgemein üblichen mit Chromalaun-Eosin, polychromen Methylenblau nach Unna und mit Pyronin-Methylgrün.

Die Epidermis zeigt die einzelnen Schichten derselben vollständig erhalten. Auf die Basalzellen von ziemlicher Höhe folgt das aus 5 Zellagern bestehende Stratum germinativum und ein zwar ausgeprägtes, aber nur aus einer Reihe von Zellen bestehendes Stratum granulosum von einer nicht sehr hohen Hornschicht bedeckt, die aus locker aneinander gereihten Hornlamellen sich zusammensetzt. Das Stratum papillare des Koriums ist nur rudimentär entwickelt und besteht nur aus wenigen nicht hohen Papillen. Dementsprechend sind auch die Epidermiseinsenkungen von geringer Tiefe und spärlich vorhanden. Aus längs ver-



laufenden Bindegewebsfasern aufgebaut, finden sich um die Gefäße im Stratum papillare und subpapillare geringe Infiltrate, die mantelartig ein solches umschließen. Die geringen perivaskulären Infiltrate selbst bestehen fast ausschließlich aus runden Zellen und fehlendem Protoplasmasaum und intensiv tingiertem Kern, also Lymphozyten. Vereinzelt findet sich auch eine durch ihre rote Granulierung charakterisierte Mastzelle.

Plasmazellen fehlen fast vollständig. Auch die Färbungen mit polychromem Methylenblau und Pyroin-Methylgrün ergeben die gleichen Resultate. Die geringgradigen entzündlichen Veränderungen vom rein perivaskulären Typus finden sich ausschließlich in den oberflächlichen Schichten des Koriums, im Stratum papillare und subpapillare, während die Höhe der Drüsenregion keinerlei pathologische Veränderungen aufweist.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß die histologischen Veränderungen nur außerordentlich geringgradig sind, die Epidermis vollständig frei lassen und nur in den höheren Schichten des Koriums in Form spärlicher perivaskulärer Infiltrate in Erscheinung treten.

Wenn man bedenkt, daß der Diabetes mellitus im Kindesalter eine sehr seltene Erscheinung ist, so deuten schon diese wenigen Fälle darauf hin, daß dieses Exanthem sehr häufig diese Erkrankung begleiten muß. Zu dem wäre noch zu bemerken, daß in unsere Klinik in den letzten 3 Jahren, seitdem ich besonderes Augenmerk auf dieses Exanthem verwendet habe, nur 2 Fälle aufgenommen wurden, die dieses Exanthem nicht zeigten. Sehr charakteristisch und für die Ätiologie von Wichtigkeit ist es auch, daß diese beiden Fälle einen gutartigen Charakter des Diabetes mellitus zeigten und bald in bestem Wohlbefinden die Klinik verließen.

Wenn nun auch der Diabetes mellitus als direkte Ursache für das Auftreten dieses Exanthems anzusehen ist, so wäre es doch von großer Wichtigkeit, die näheren Bedingungen, unter welchen es entstehen kann, zu kennen. Vor allem ist ein ektogenes auslösendes Moment auszu-



schließen. Da für den ersten Moment bei nicht genauer Betrachtung die einzelnen Effloreszenzen als Effekte von Flohstichen aufgefaßt werden könnten, die auf der Haut eines Zuckerkranken derartige, von der Norm abweichende Formen annehmen, so war es naheliegend, diese Entstehungsursache auszuschalten. Deshalb wurde folgender Versuch angestellt. Auf die Bauchhaut des einen Patienten, der das typische Exanthem aufwies, wurde unter ein Uhrglas ein Menschenfloh gesetzt. Dieser biß kräftig an und die auftretenden Erscheinungen wurden genau beobachtet. Um $^1/_2$10 Uhr vormittags wurde der Floh angesetzt, um $^1/_2$11 Uhr hatte er bereits angebissen. Es erschien ein kreisrunder, hellroter Fleck von 6 *mm* Durchmesser, in der Mitte eine winzige, leicht eingesunkene Stelle. Um 1 Uhr war der Hof bereits abgeblaßt, die Einbißstelle wurde viel deutlicher. Um 2 Uhr war der rote Hof nicht mehr zu sehen. Die Einbißstelle blieb unverändert, auch traten in der umgebenden Haut keine weiteren Veränderungen auf. Am nächsten Tage war ebenso nur die Einbißstelle zu sehen. Gegen einen Zusammenhang mit einem Insektenbiß spricht auch der Umstand, daß viele Effloreszenzen das rote Pünktchen in ihrer Mitte nicht aufweisen, weiters auch, daß im Spitale selbst das Auftreten von frischen Effloreszenzen beobachtet werden konnte.

Ist nun diese ektogene Ursache auszuschließen, so kommen für eine endogene Entstehung folgende Momente in Betracht: Da wir das Exanthem hauptsächlich nur dann auftreten sehen, wenn der Diabetes mellitus in seiner schwersten Form sich zeigt und beinahe immer schon der komatöse Zustand eingetreten ist, so kann man annehmen, daß durch diese schwere Vergiftung im allgemeinen eine starke Schädigung der Gewebe und Gefäße erfolgt, wodurch die Entstehung dieses Exanthems hervorgerufen wird. Oder man könnte auch noch in Erwägung ziehen, daß, wie Riehl in der Diskussion in der Wiener Gesellschaft für Dermatologie über dieses Exanthem angeregt hat, ein spezielles der im Blute zur Zirkulation gelangenden pathologischen Produkte die Veranlassung zu dem Entstehen dieses Exanthems geben

könnte. Vor allem käme dabei Azeton, Azetessigsäure, β-Oxybuttersäure in Betracht. Tatsächlich findet sich auch in allen bis auf einen Fall im Urin Azeton und Azetessigsäure.

Diese Frage läßt sich jedoch nicht so ohne weiters entscheiden. Jedenfalls ist zu bedenken, daß auch bei anderen Erkrankungen, z. B. schwere Darmstörungen oder andere zu Kachexie führende Krankheiten, z. B. Meningitis tbc. reichlich Azeton, ja auch Azetessigsäure ausgeschieden werden, ohne daß dabei nach meiner Erfahrung dieses Exanthem hätte beobachtet werden können.

Die Auffassung, daß dieses Exanthem dem im Verlauf des Diabetes mellitus auftretenden Vergiftungszustande der Gewebe überhaupt seine Entstehung verdankt, hat daher die größte Wahrscheinlichkeit für sich.

Zusammenfassung.

In 9 Fällen von schwerem Diabetes mellitus wurde ein charakteristisches Exanthem beobachtet. Dieses besteht aus einzeln livid bläulichen, makulösen Effloreszenzen mit oder ohne zentraler punktförmiger Rötung. Diese Effloreszenzen treten in verschiedener Dichte auf, die Lokalisation über den Extremitäten ist die vorherrschende. Die Effloreszenzen verschwinden nach Tagen, ohne Residuen zurückzulassen. Ätiologisch ist anzunehmen, daß dieses Exanthem dem schweren Vergiftungszustande des Organismus bei den vorgeschrittenen Fällen von Diabetes mellitus seine Entstehung verdankt. Die histologische Untersuchung ergibt nur geringgradige Veränderungen. Die Epidermis ist vollkommen frei und nur in den höheren Schichten des Koriums sind Veränderungen in Form spärlicher vaskulärer Infiltrate zu konstatieren.

Die Erklärung der Abbildung auf Taf. LXII ist dem Texte zu entnehmen.

SACH-REGISTER.

NAMEN-REGISTER.



Finger: Lichen ruber acuminatus

Autotypie Angerer & Göschl, Wien



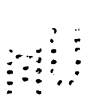


Fig. 1.

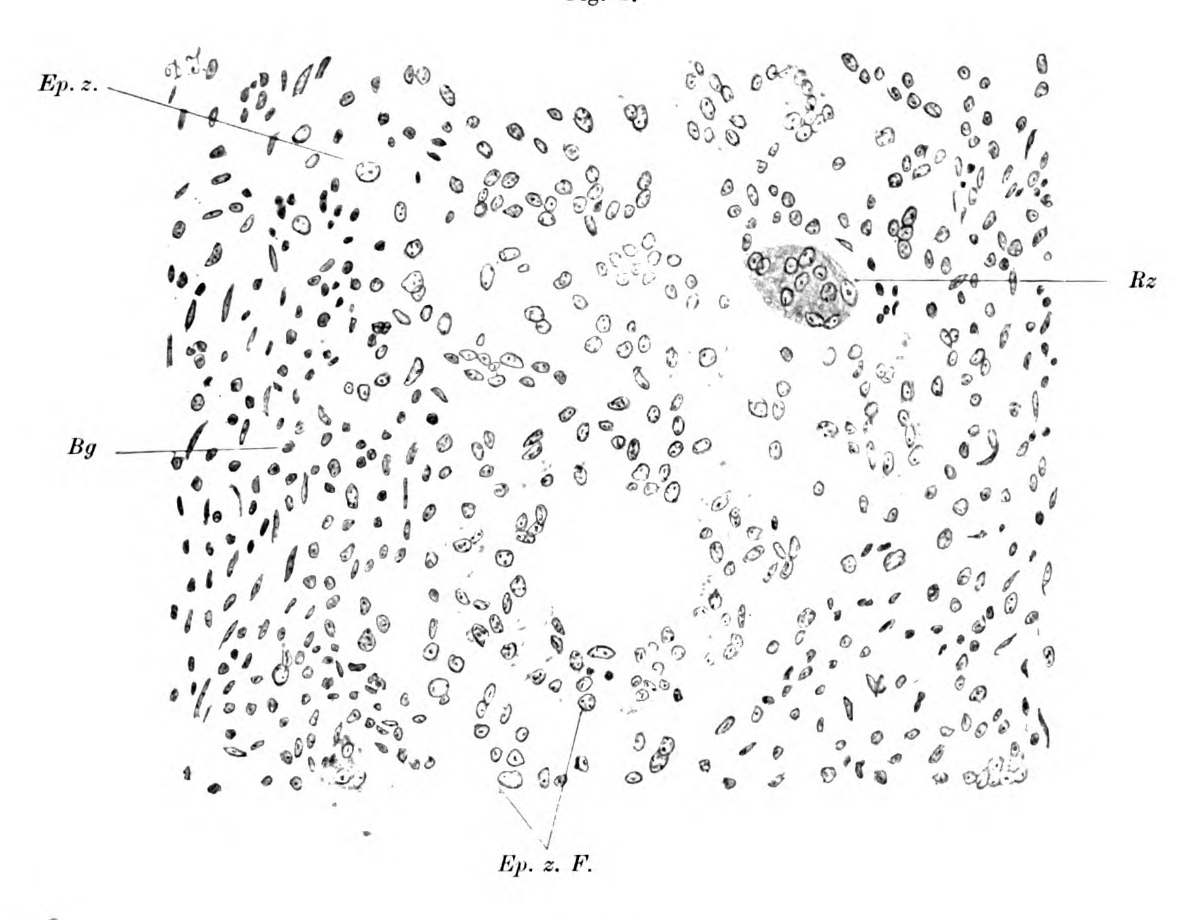
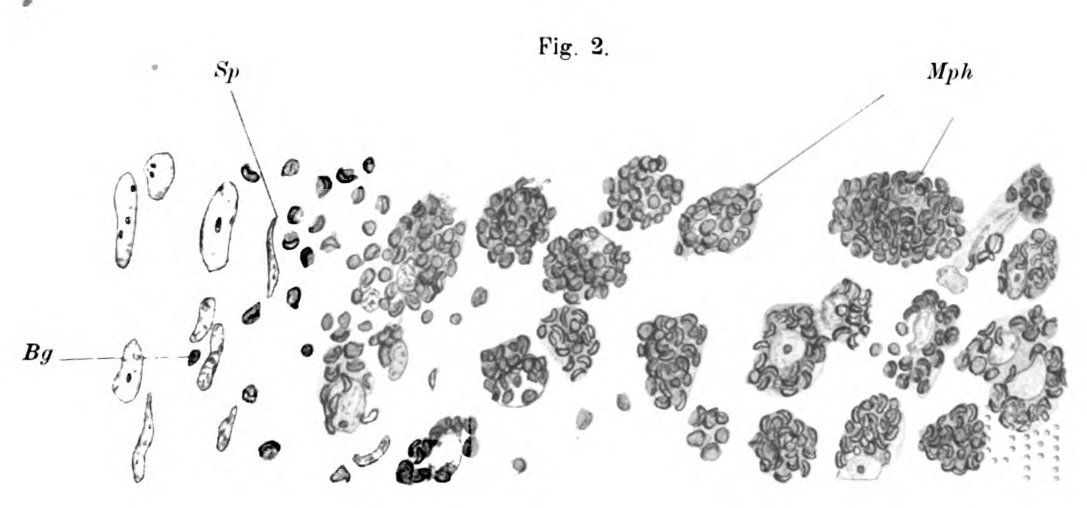


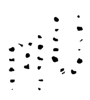
Fig. 2.

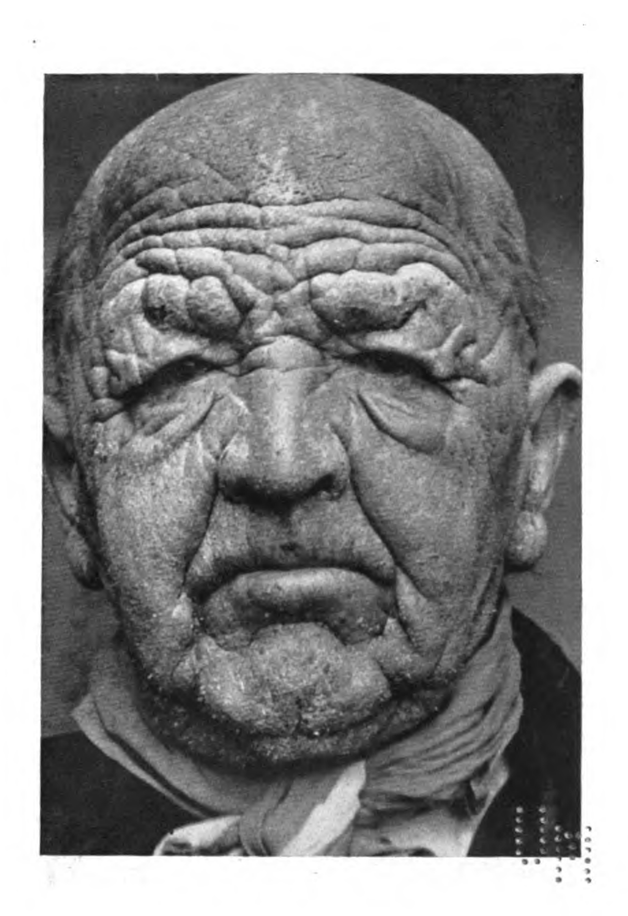


Chable: Aspergillus fumigatus

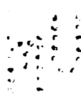
Dreifarben-Autotypie Angerer & Göschl, Wien







v. **Zumbusch**: Erythrodermia pseudoleucaemica.



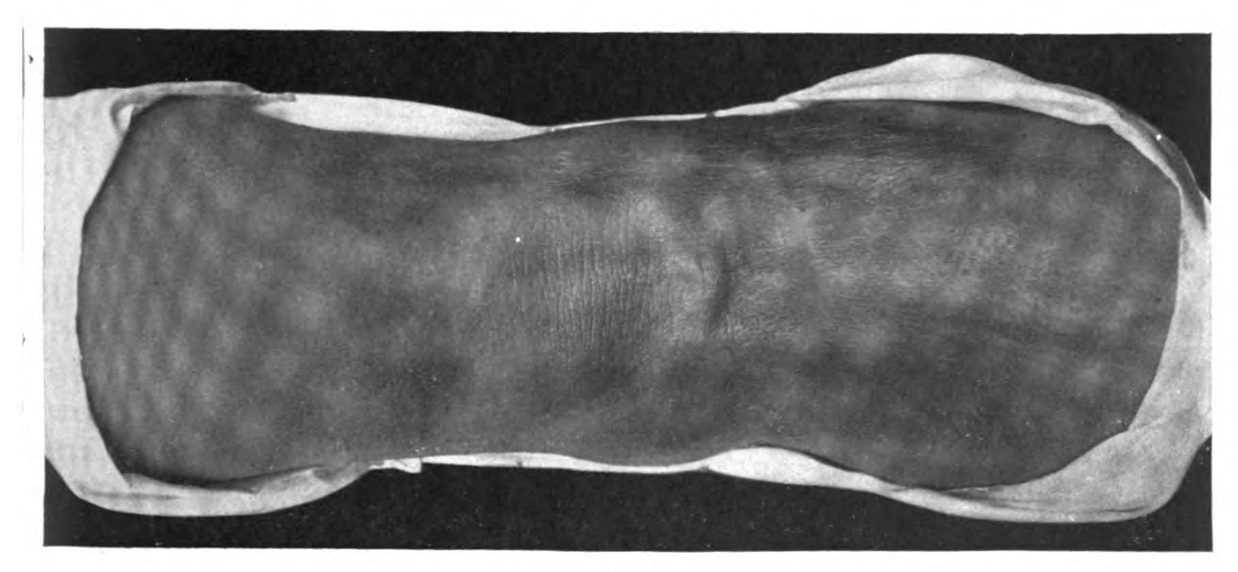


Fig. 1

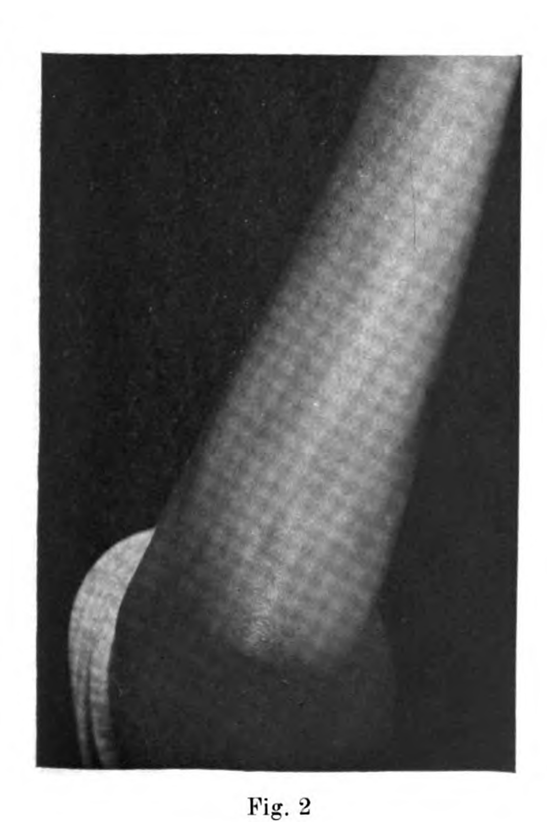


Fig. 2



Fig. 3

Smilovici: Kutismyome

Autotypie Angerer & Göschl, Wien



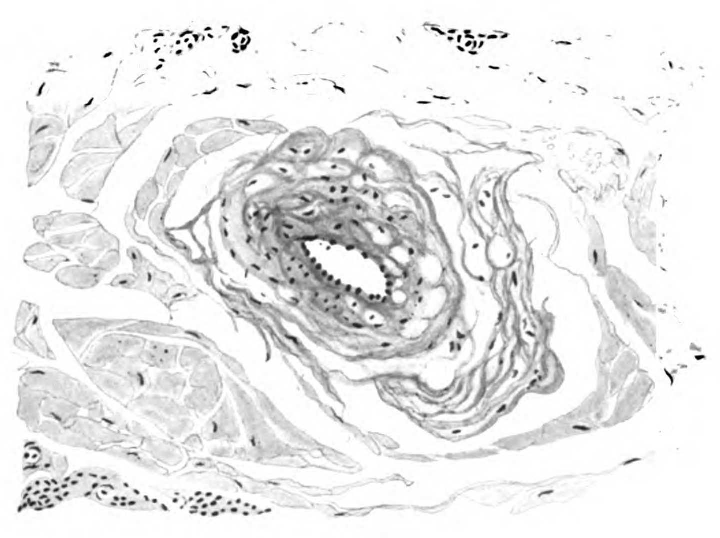


Fig. 5

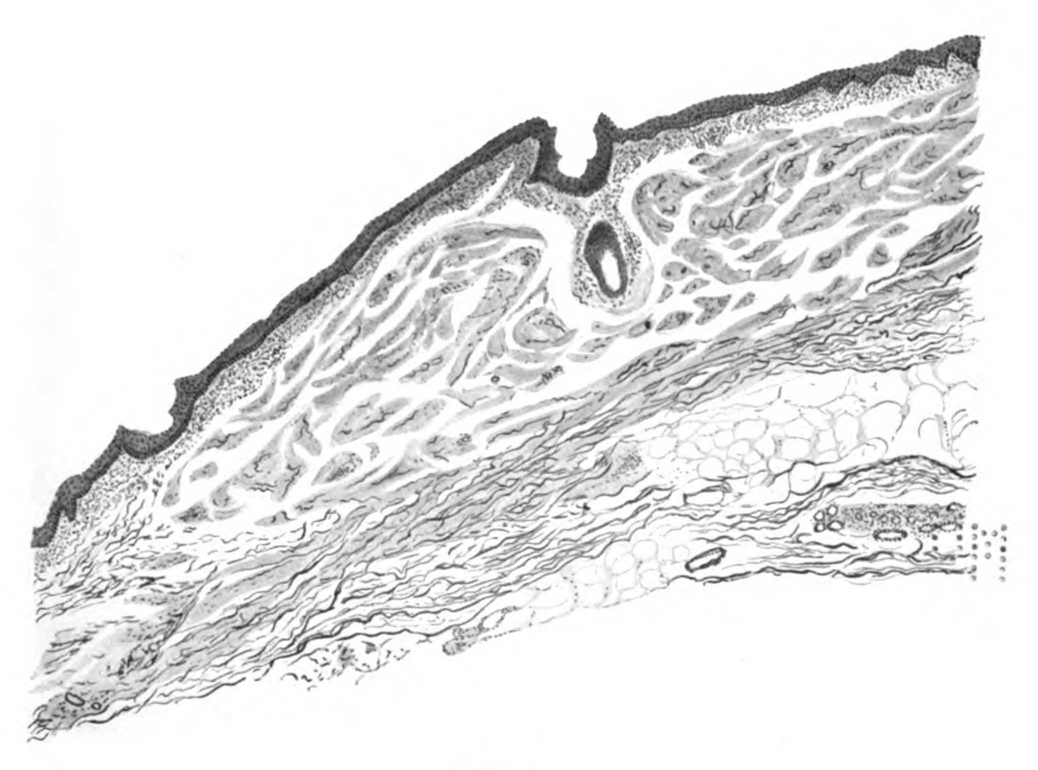


Fig. 4

Smilovici: Kutismyome

Autotypie Angerer & Göschl, Wien

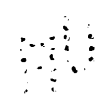


Fig. 1.

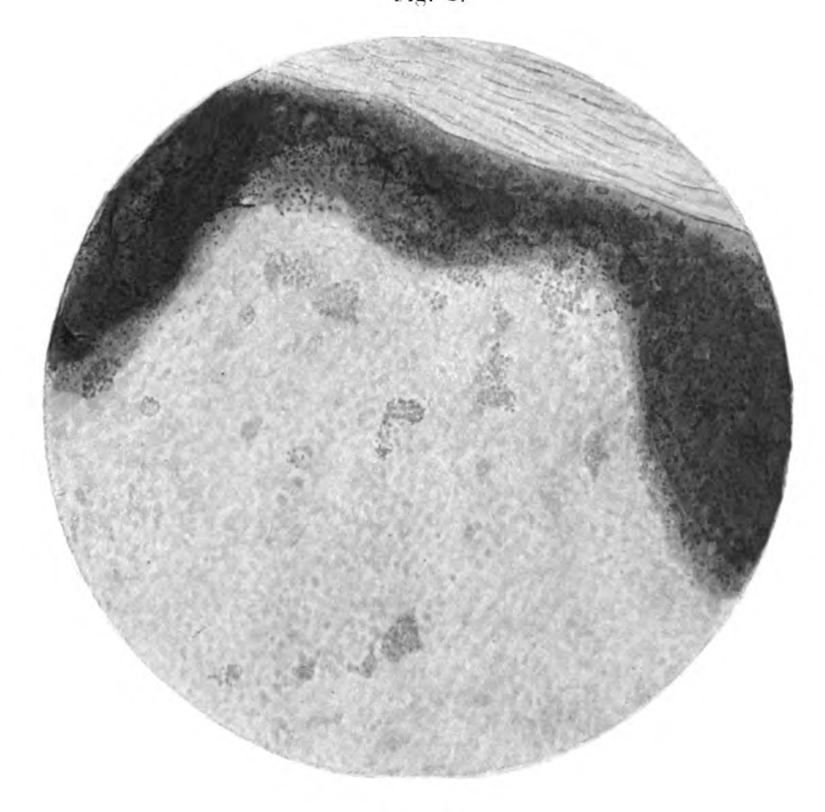
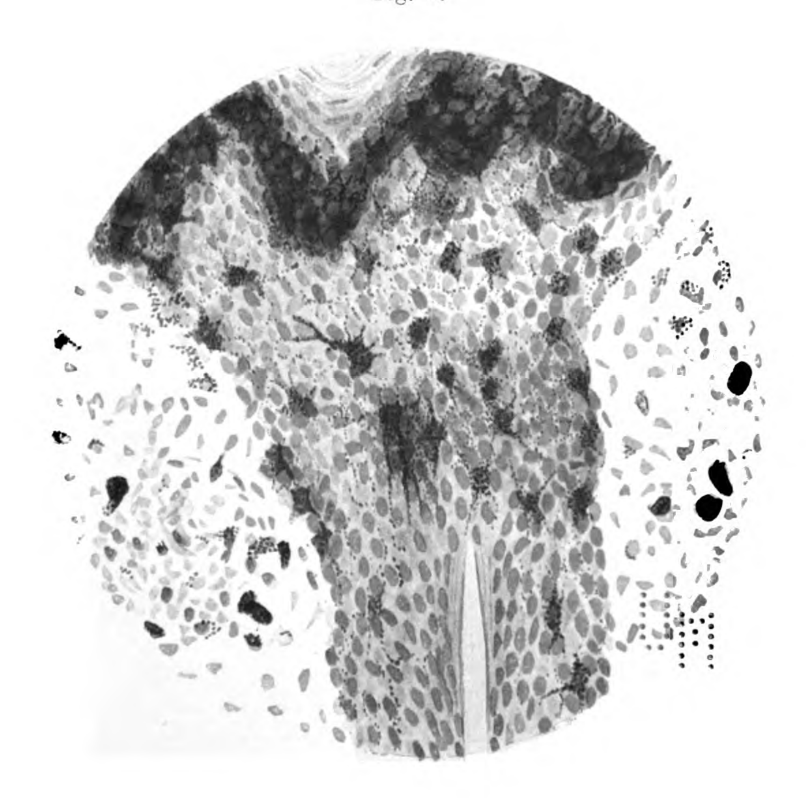


Fig. 2.



Bloch: Pigmentbildung.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

Fig. 5.

Fig. 3.

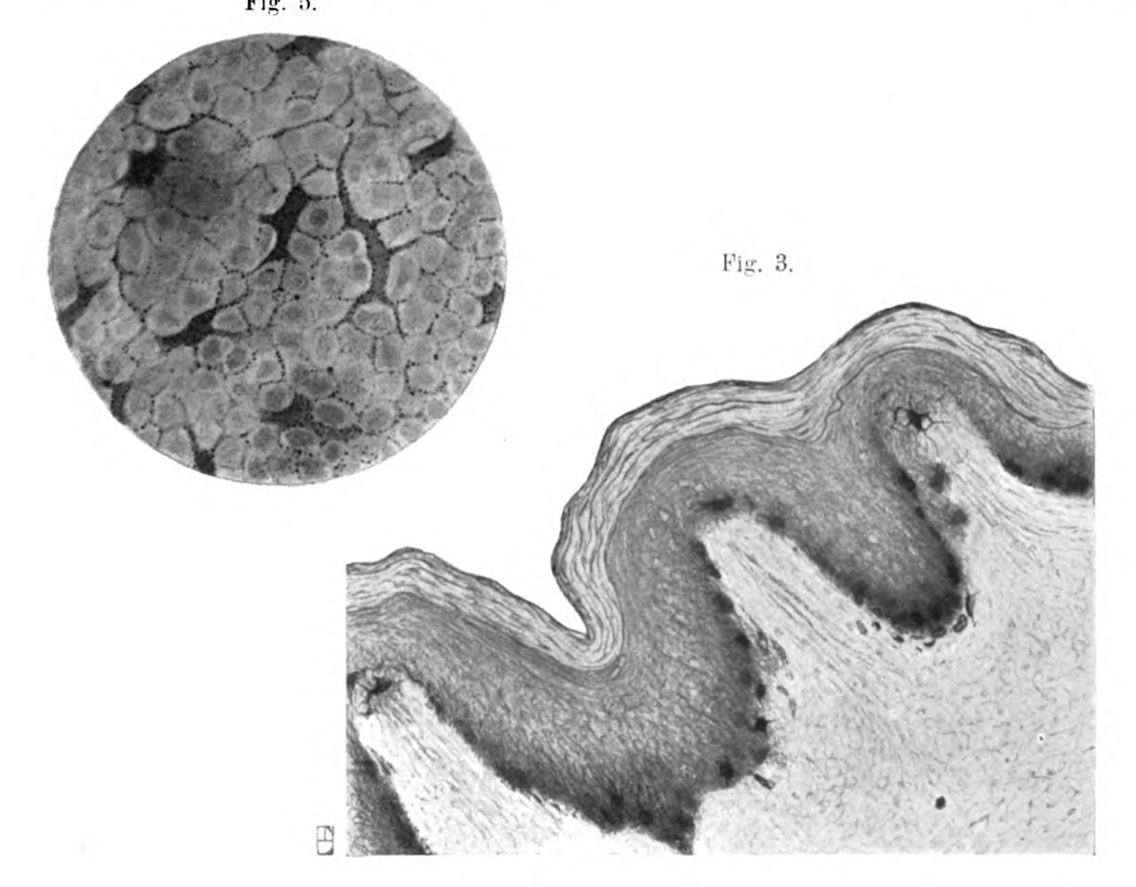
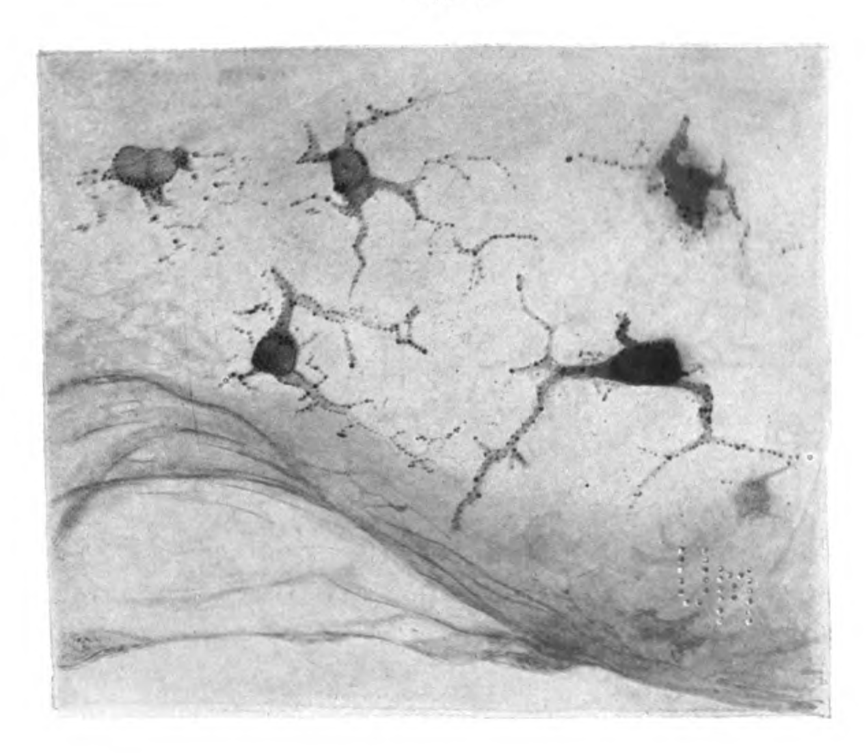
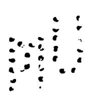


Fig. 4.



Bloch: Pigmentbildung.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.



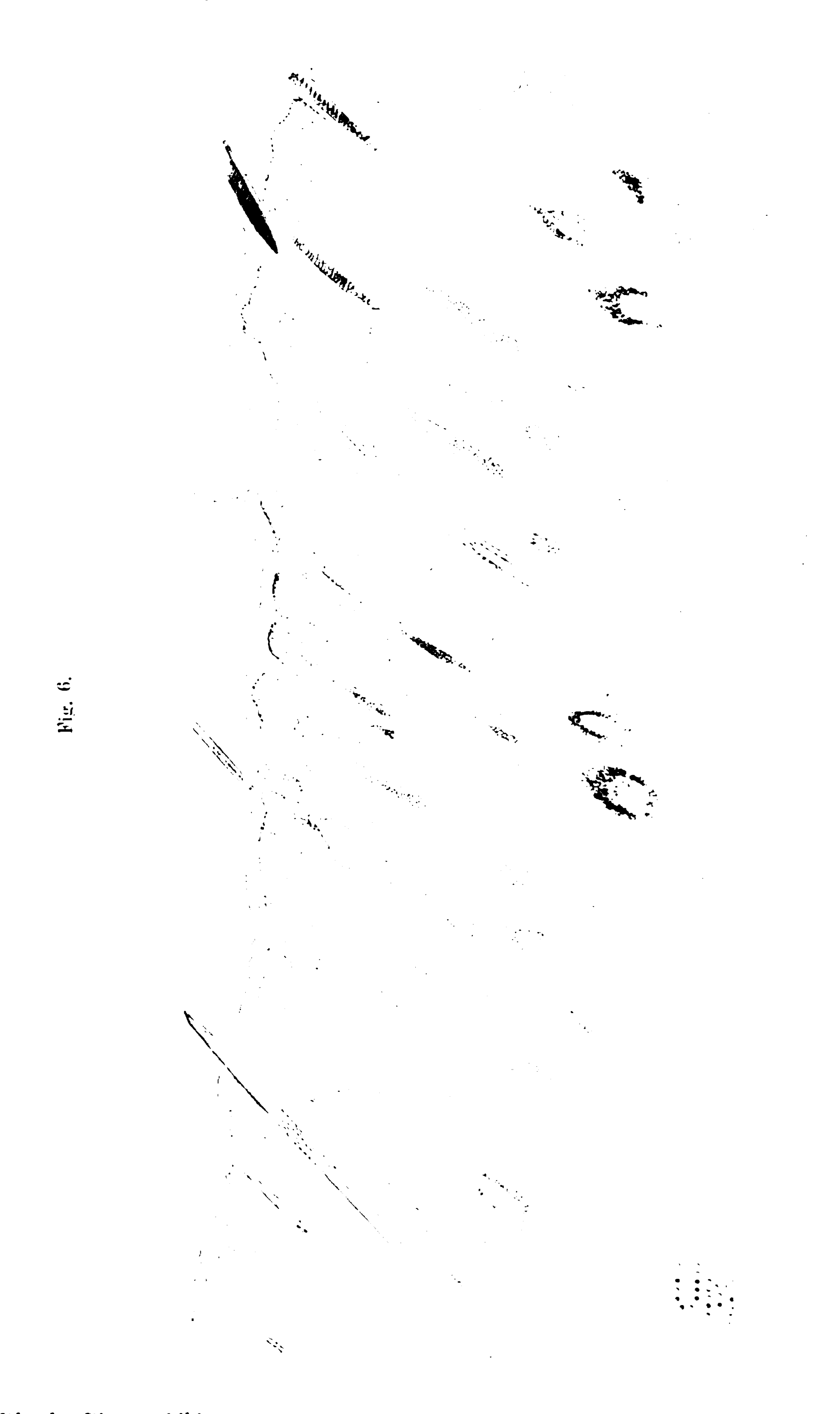


Fig. 6.

Bloch: Pigmentbildung.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.





Fig. 7.

Bloch: Pigmentbildung.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

Fig. 8.

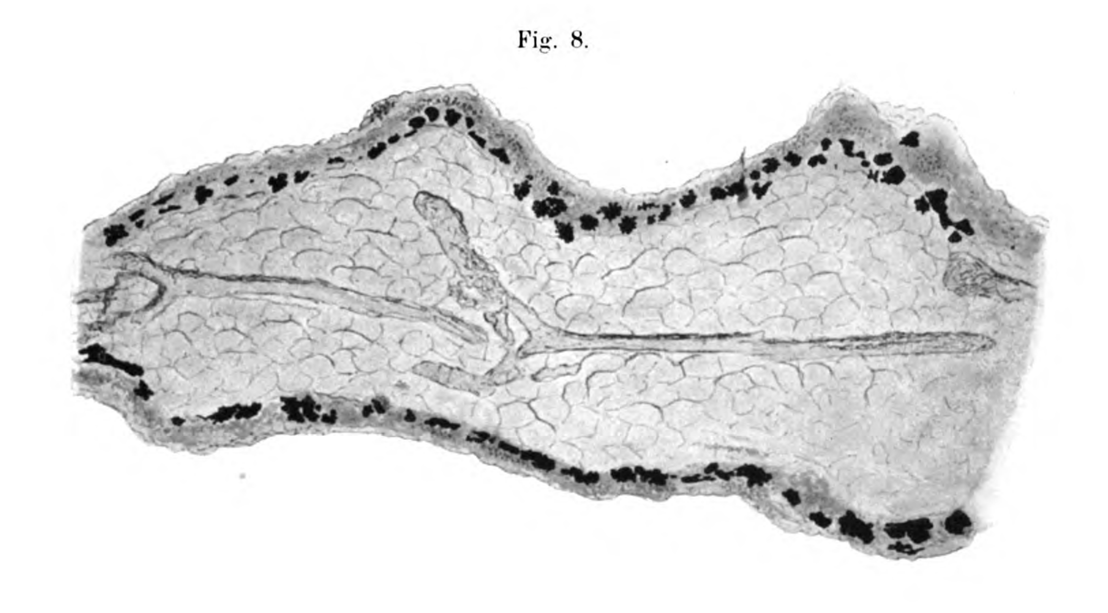


Fig. 9.



Bloch: Pigmentbildung.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.



Archiv f. Dermatologie u.
Syphilis. Bd. CXXIV.

Taf. XI.



Bloch: Vitiligo.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

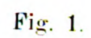


Fig. 1.

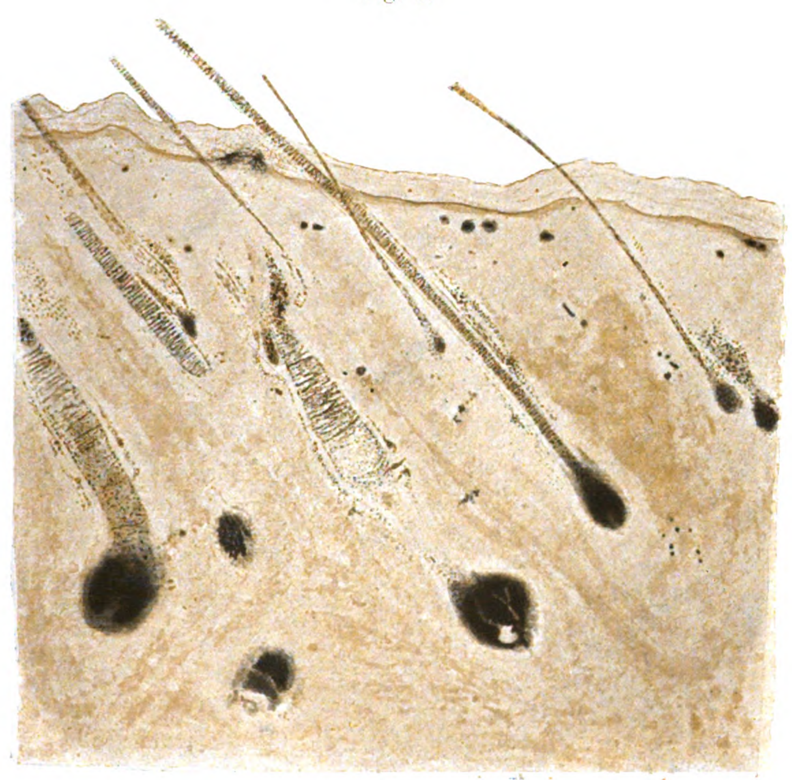
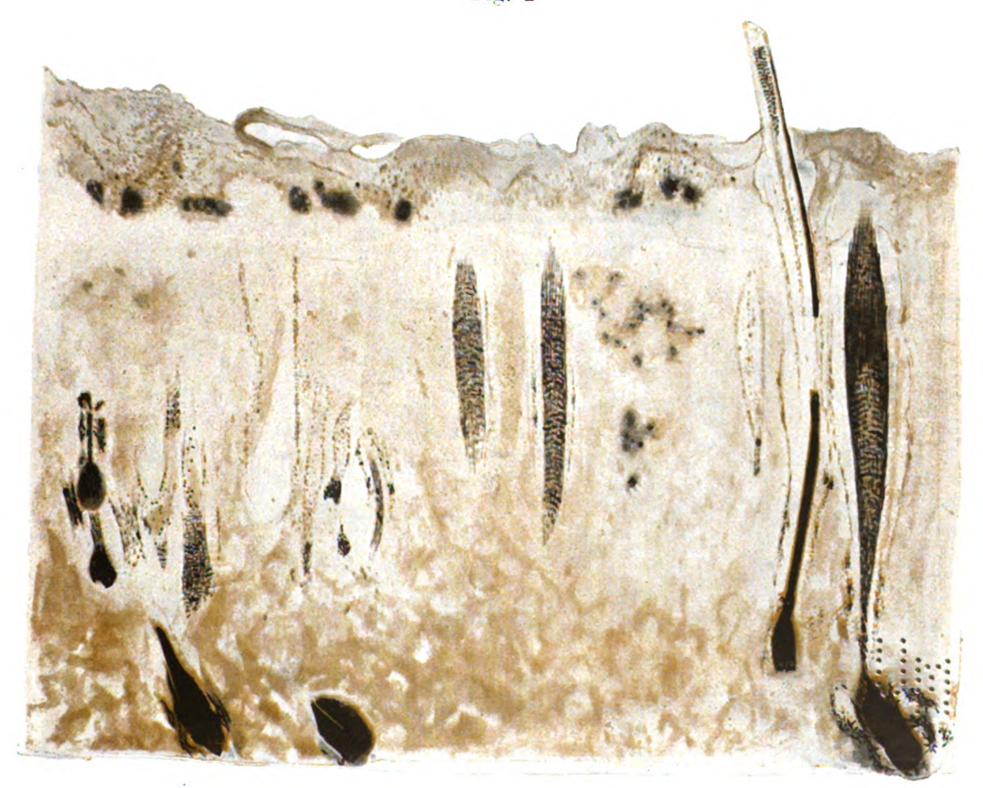


Fig. 2



Lutz: Biologische Strahlenwirkung.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

Fig. 3.

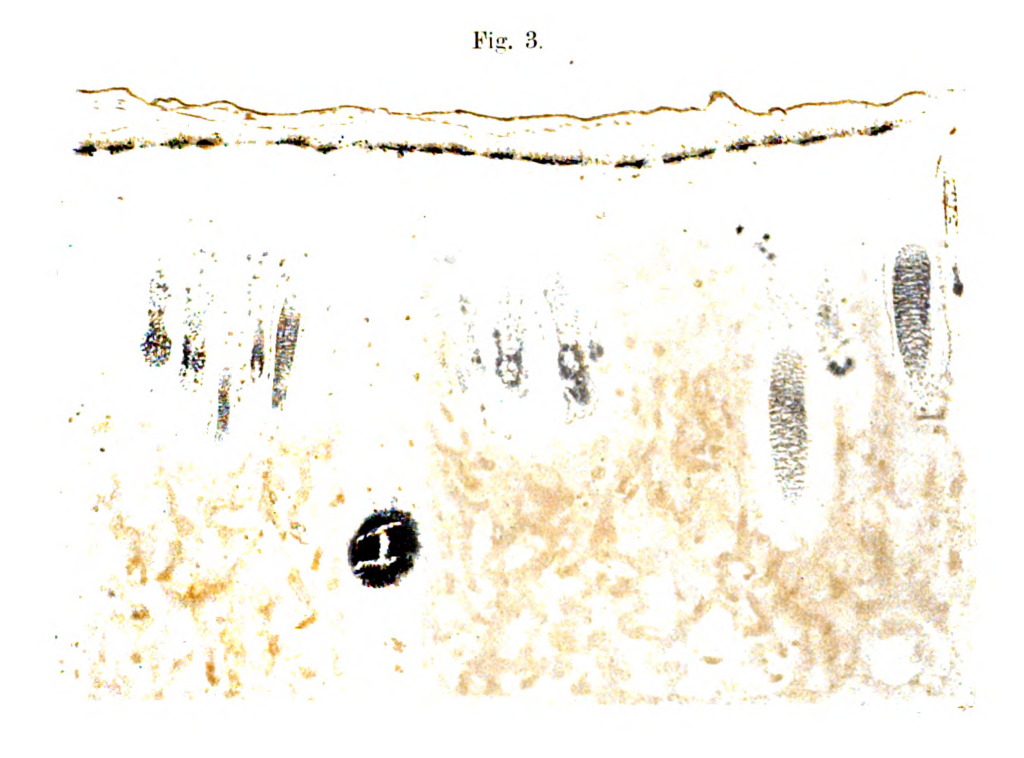


Fig. 4.

Lutz: Biologische Strahlenwirkung.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

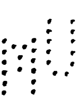
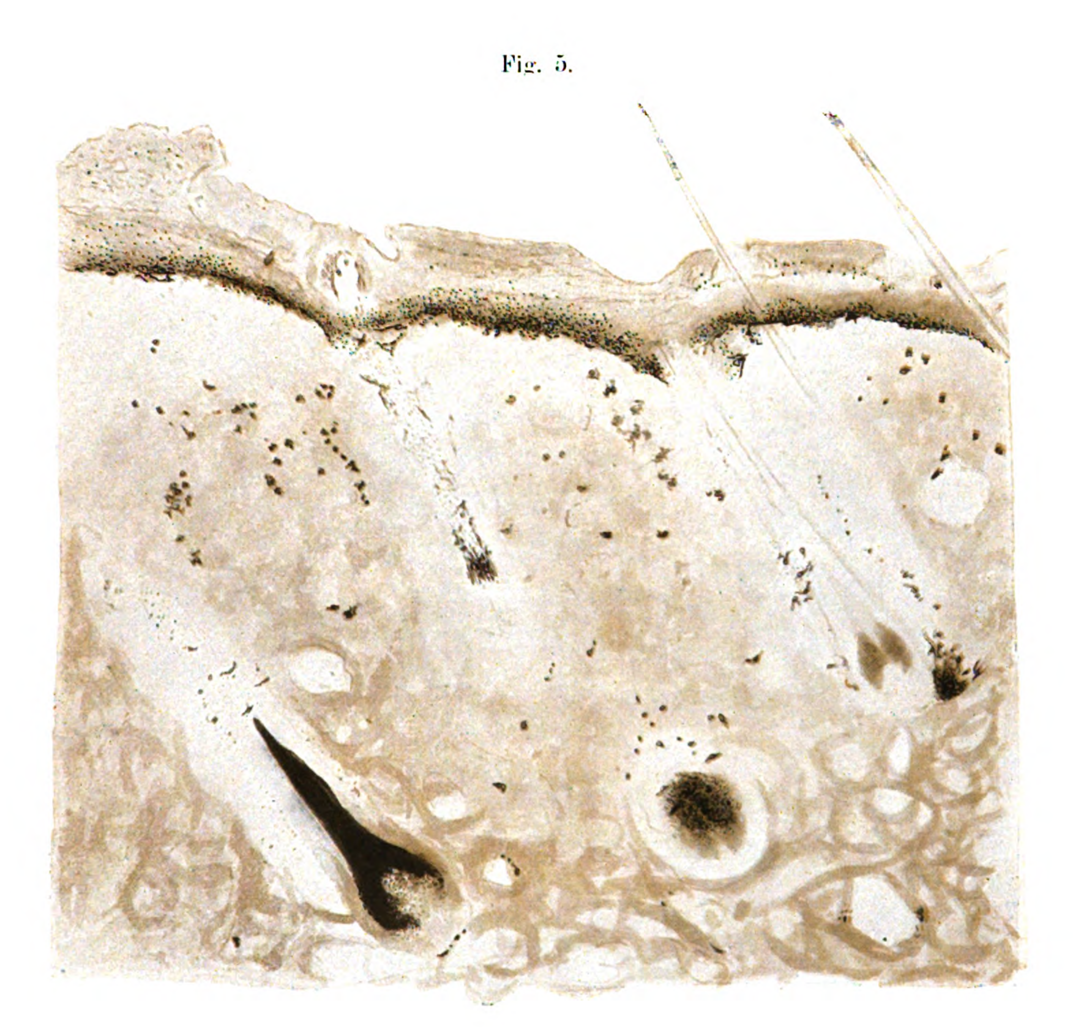

MU

Fig. 5.



Lutz: Biologische Strahlenwirkung.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

Archiv f. Dermatologie u. Syphilis. Bd. CXXIV.

Taf. XV.

Fig. 6.

Lutz: Biologische Strahlenwirkung.

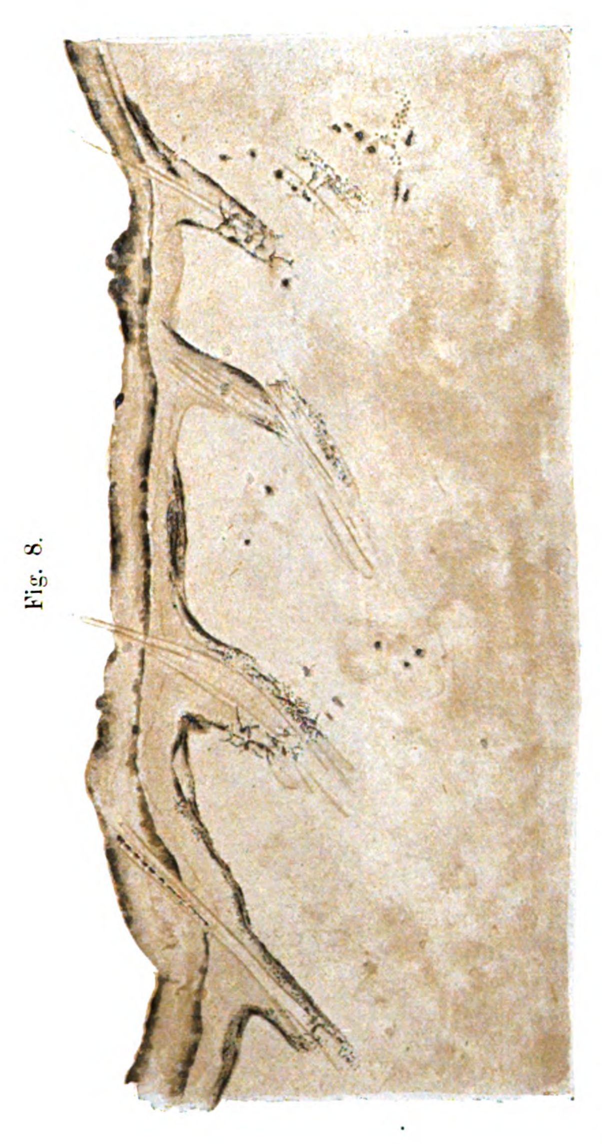
Druck von Friedrich Jasper, Wien.



Fig. 7.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

Fig. 8.





Lutz: Biologische Strahlenwirkung.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

Fig. 9.



Fig. 10.



Druck von Friedrich Jasper, Wien.

Fig. 11.

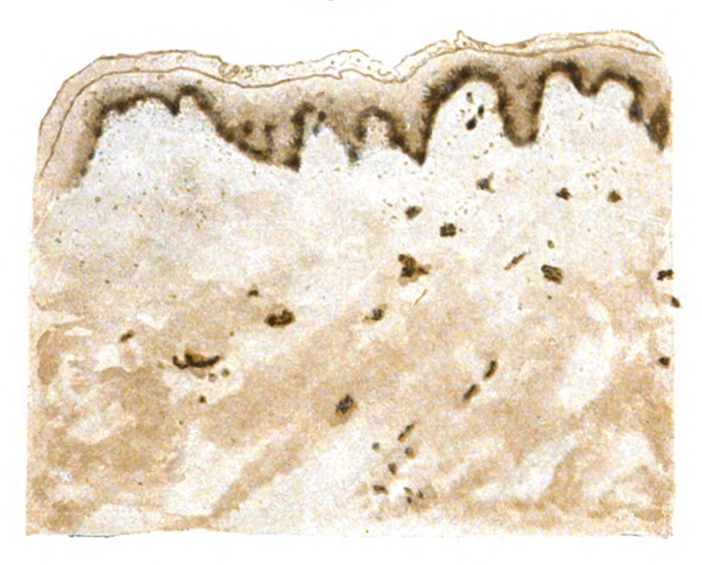
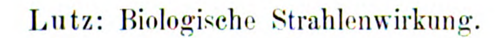


Fig. 12.




Lutz: Biologische Strahlenwirkung.

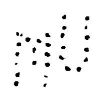
Druck von Friedrich Jasper, Wien.

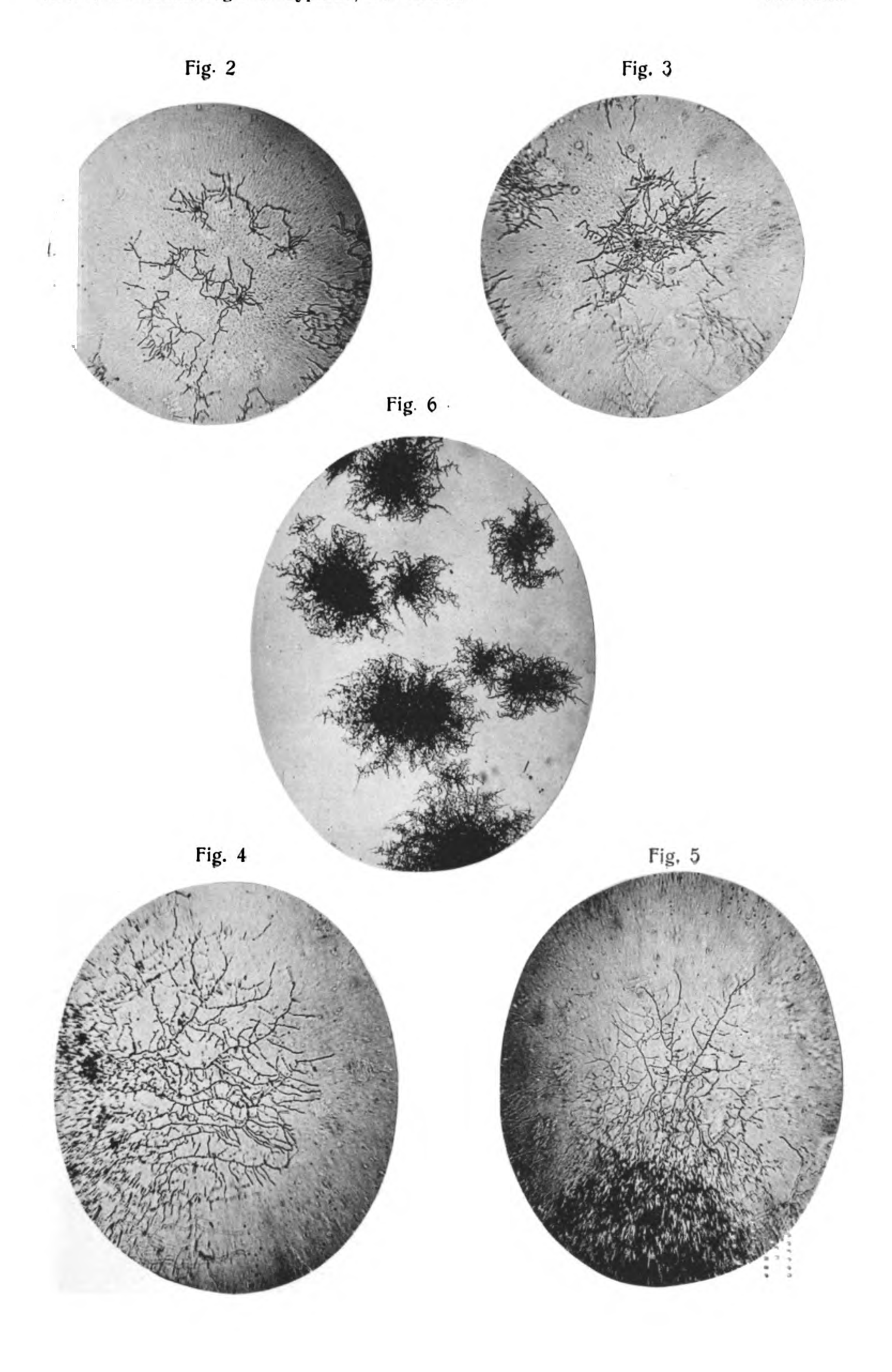


Fig. 1.

Miescher: Mycetoma pedis.

Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.





Miescher: Mycetoma pedis.

Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.


Digitized by Google

Fig. 12

Fig. 11

Fig. 10

Fig. 9

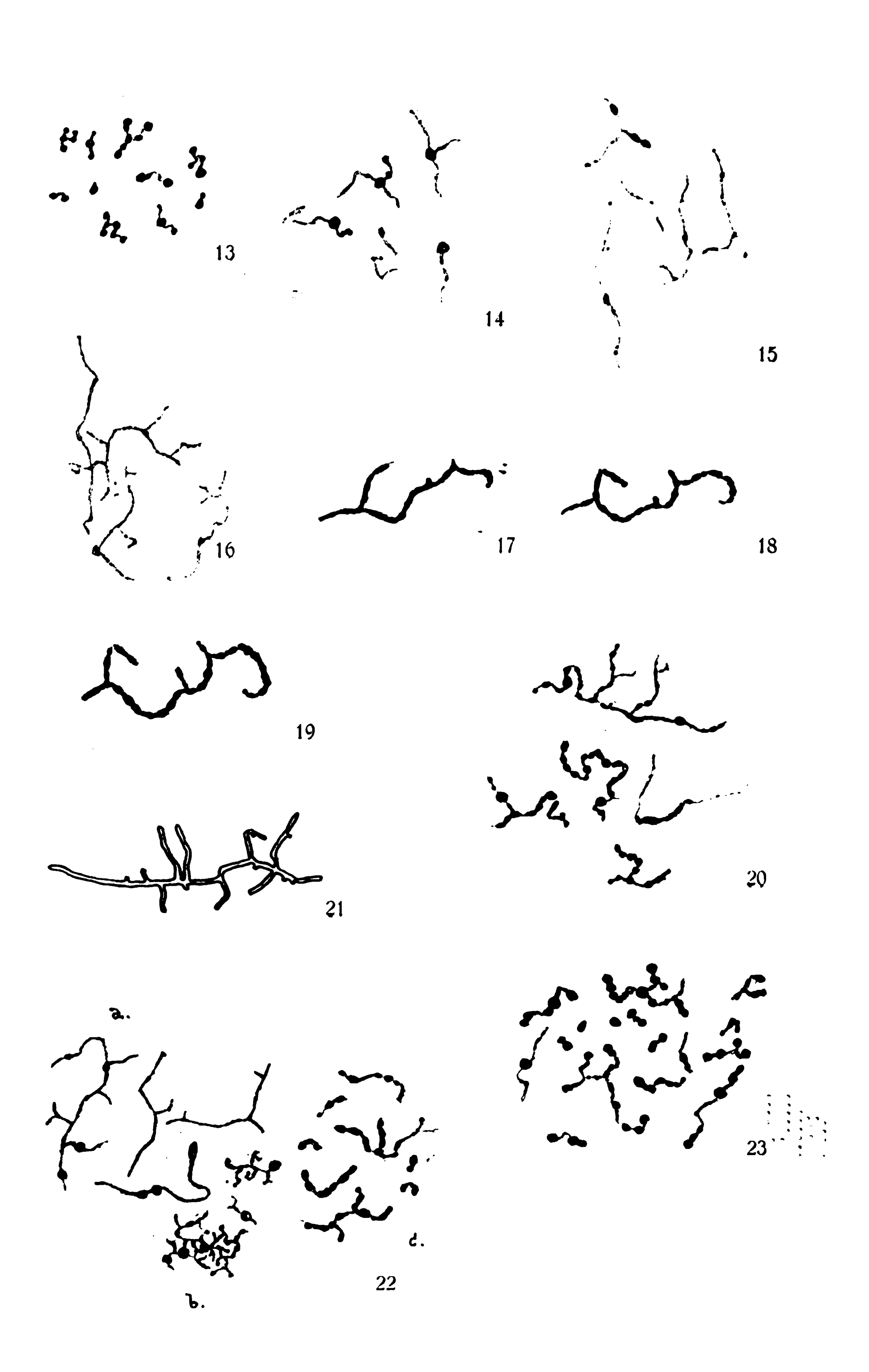
Fig. 8

Fig. 7

Miescher:

Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.





Miescher: Mycetoma pedis.

Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

Fig. 24.

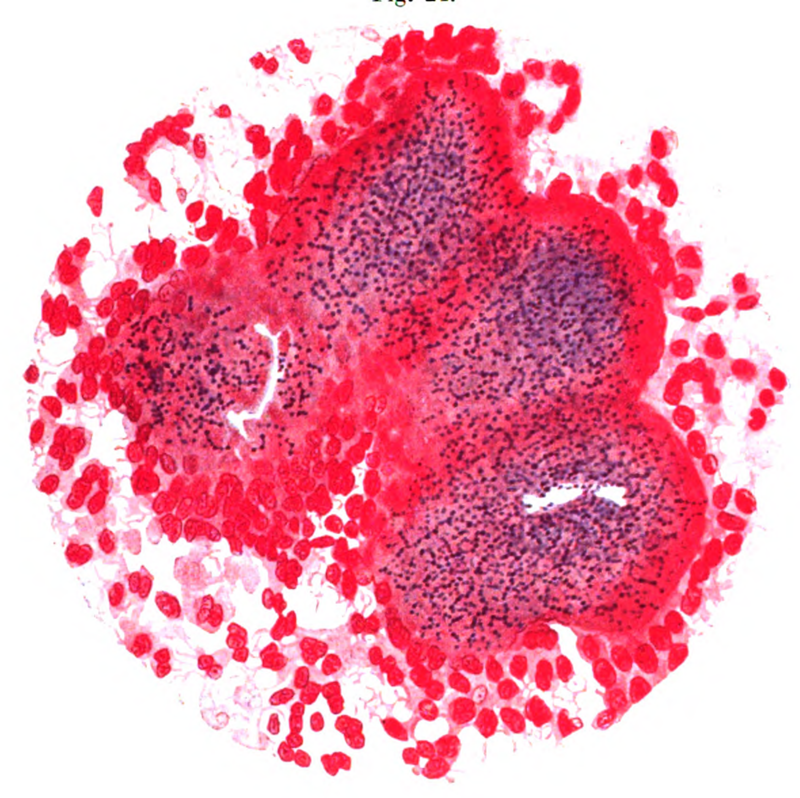
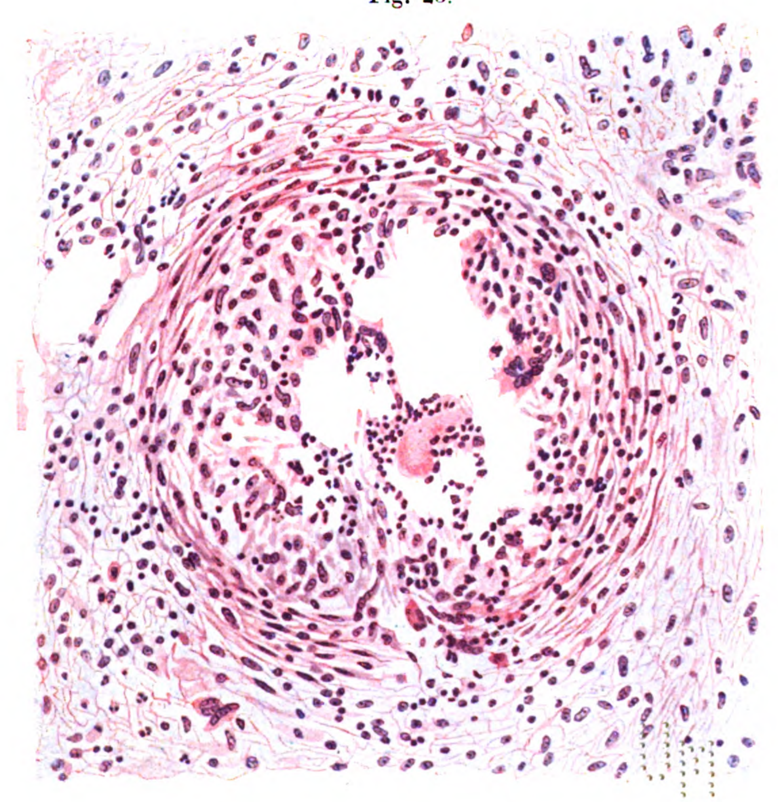


Fig. 25.



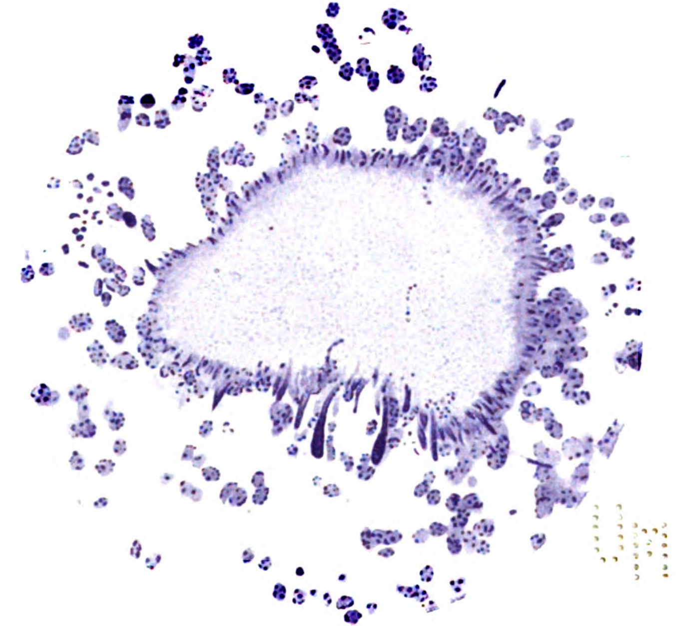
Miescher: Mycetoma pedis.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

Fig. 26.



Fig. 27.



Miescher: Mycetoma pedis.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

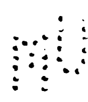


Fig. 1.

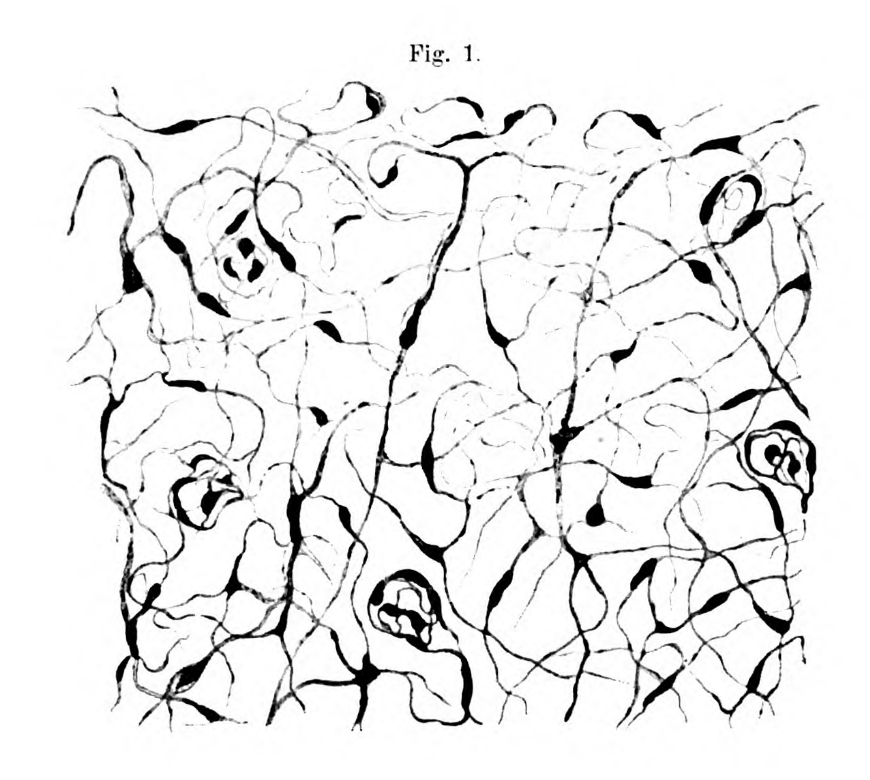
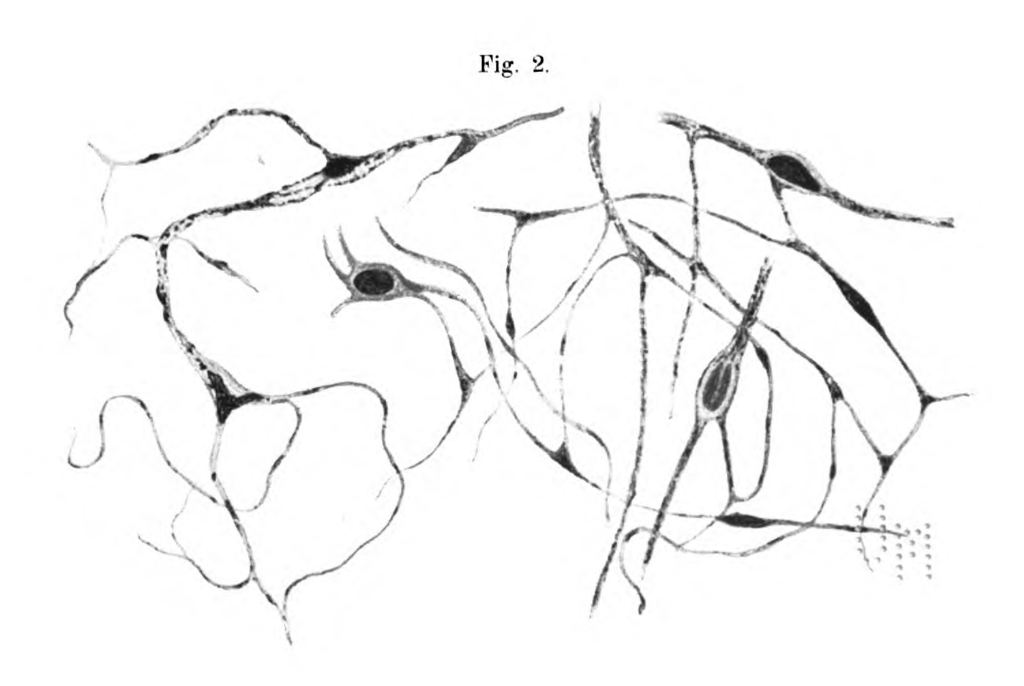


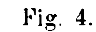
Fig. 2.



Kreibich: Nervenzellen der Haut.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

Fig. 3.



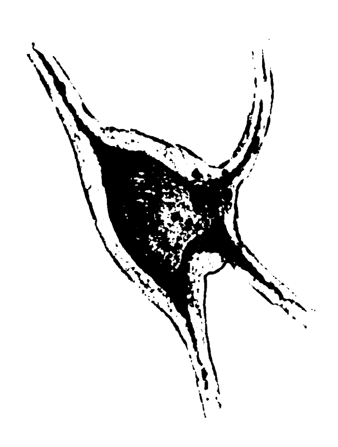


Fig. 5.

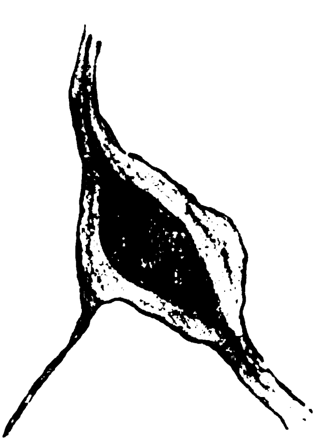
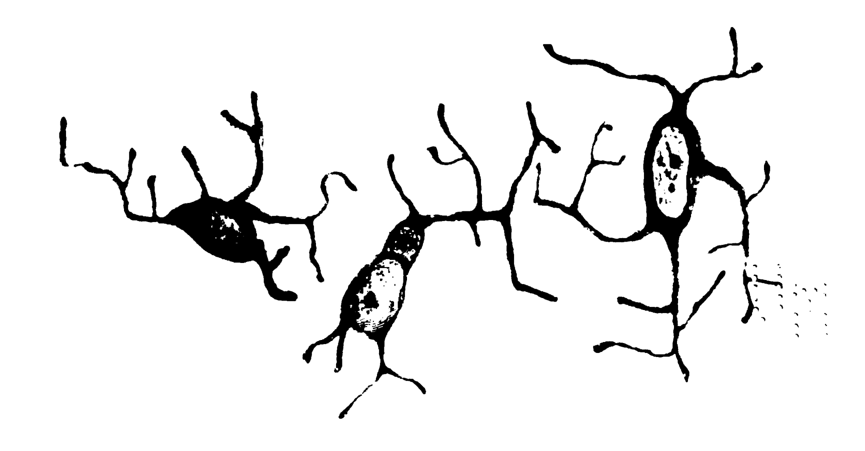


Fig. 6.



Fig. 7.



Kreibich: Nervenzellen der Haut.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

Fig 1.



Lipschütz: Erythema vasculosum.

Druck von Friedrich Jasper, Wien

Fig. 2.

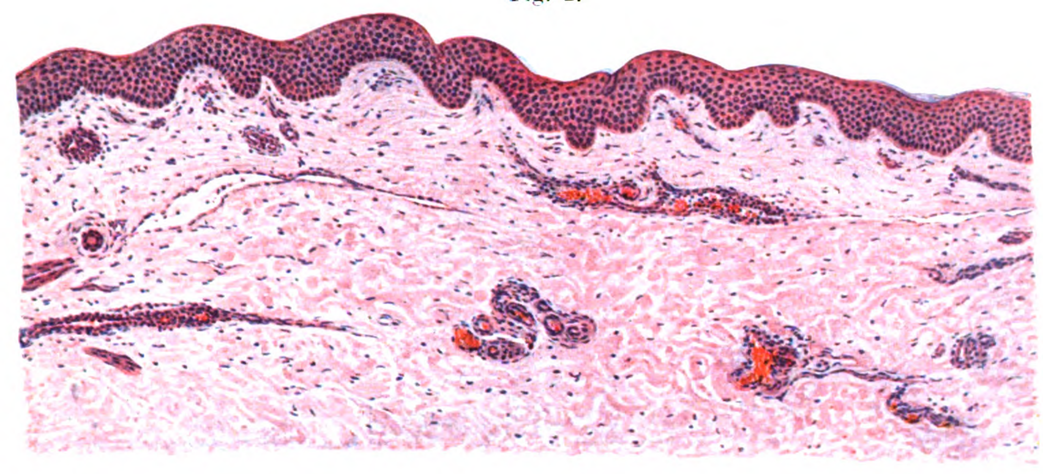


Fig. 3.

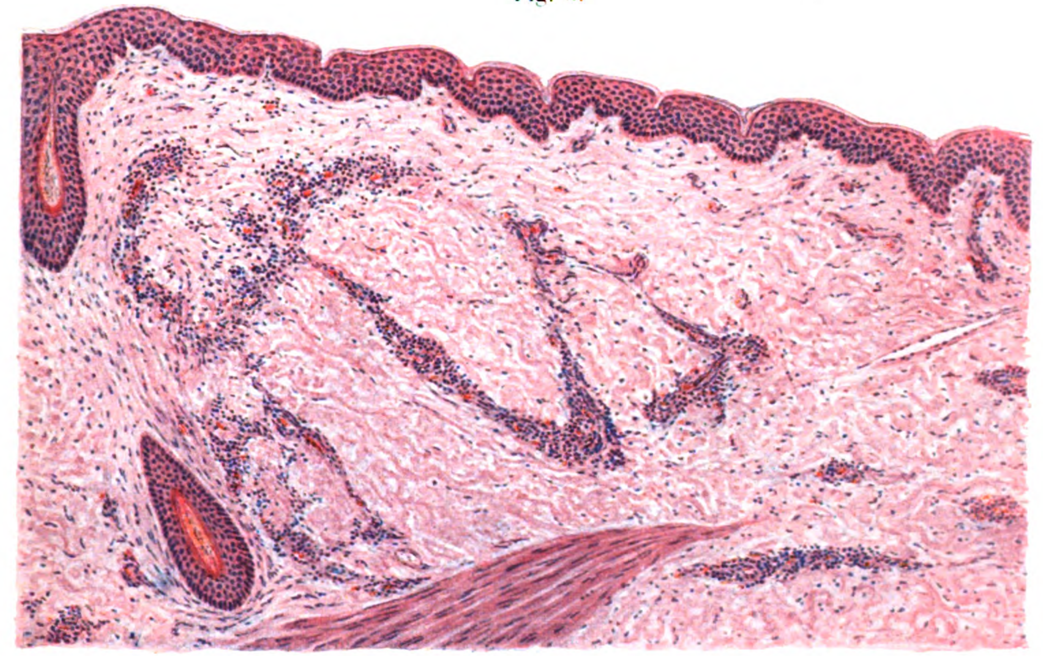
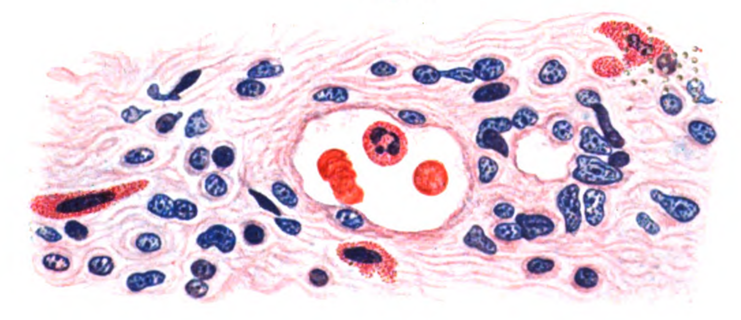


Fig. 4.



Lipschütz: Erythema vasculosum.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

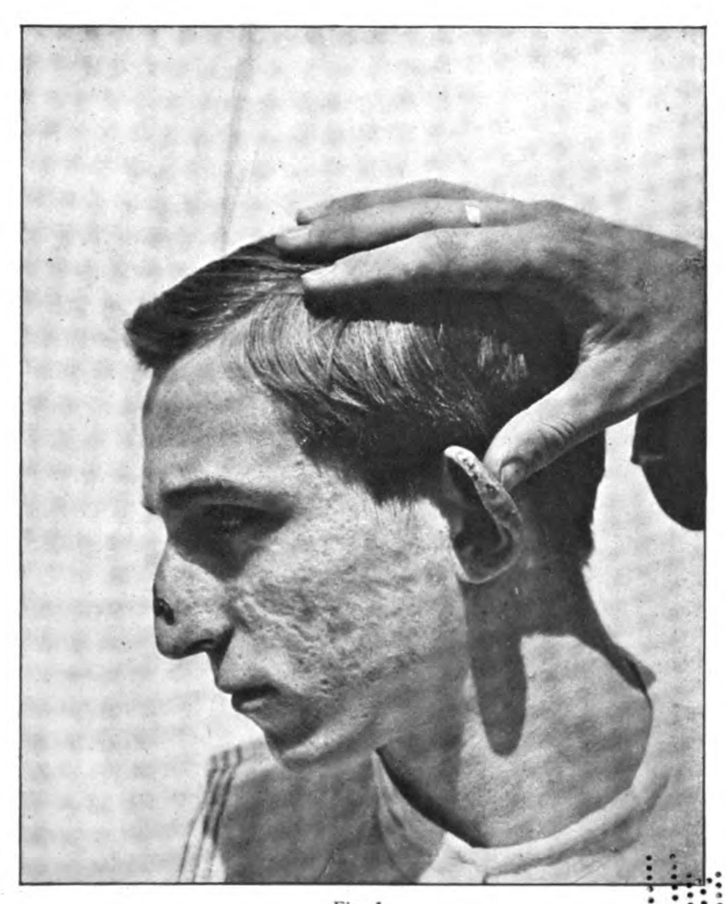
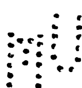


Fig. 1.

Perutz: Über Hydroa aestivale und vacciniforme.



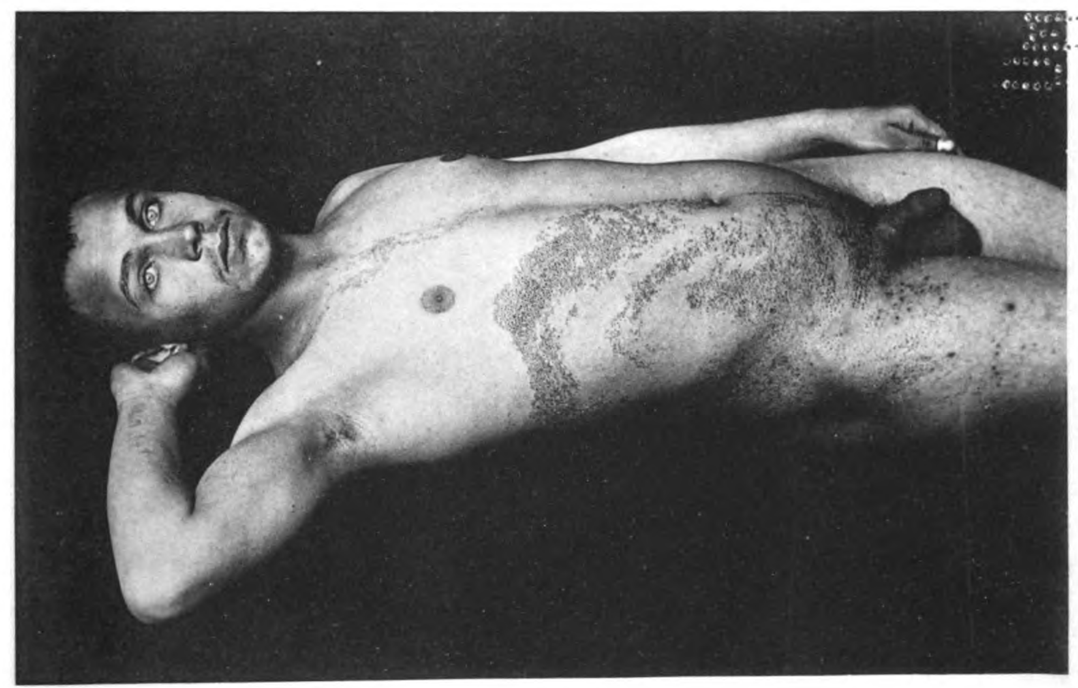




Fig. 1b.



Fig. 1a.

Klein: Naevus.

Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

Fig. 2b.

Fig. 3

Fig. 4.

Fig. 2a.

Klein: Naevus.



Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

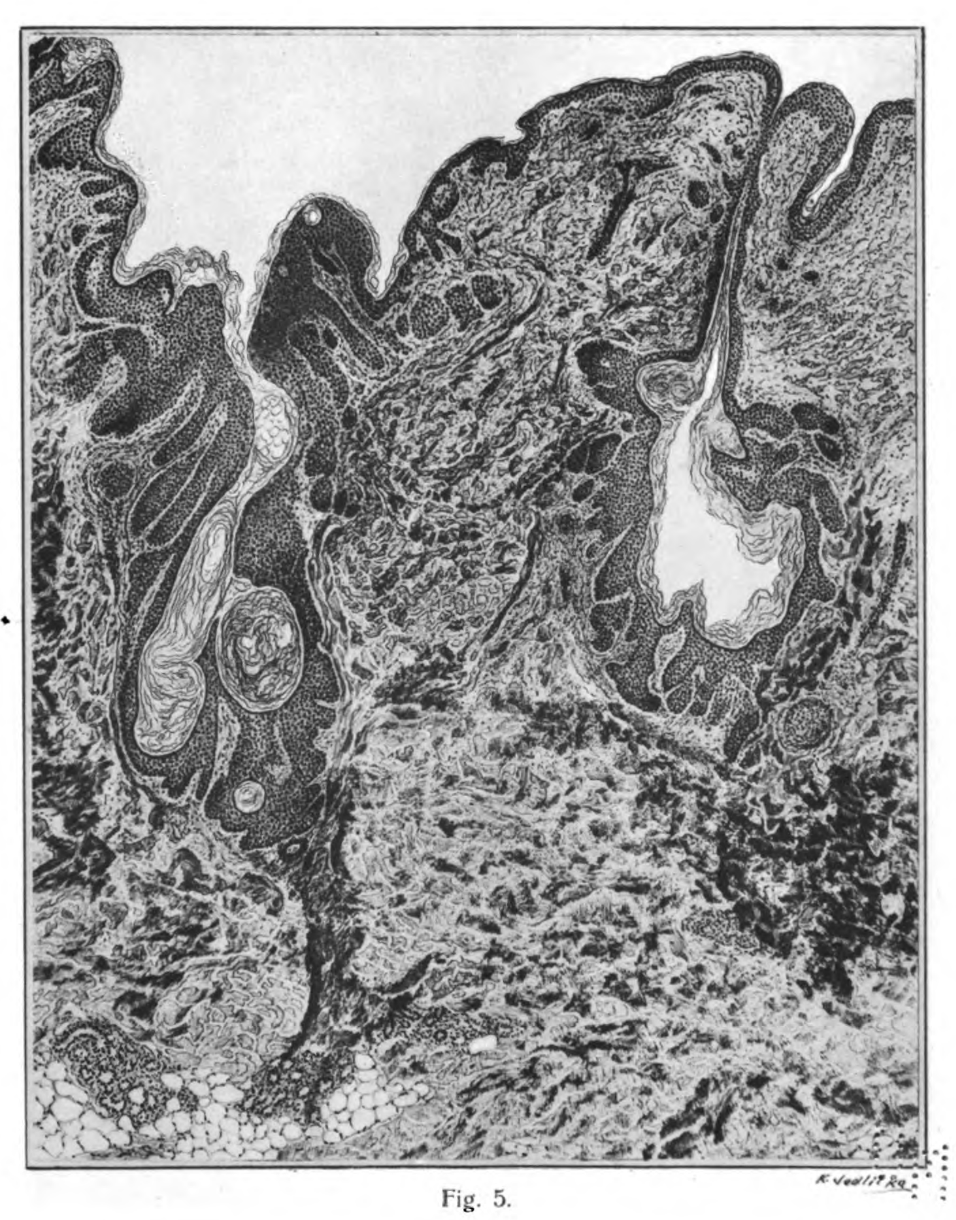


Fig. 5.

Klein: Naevus.

Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

Fig. 1.

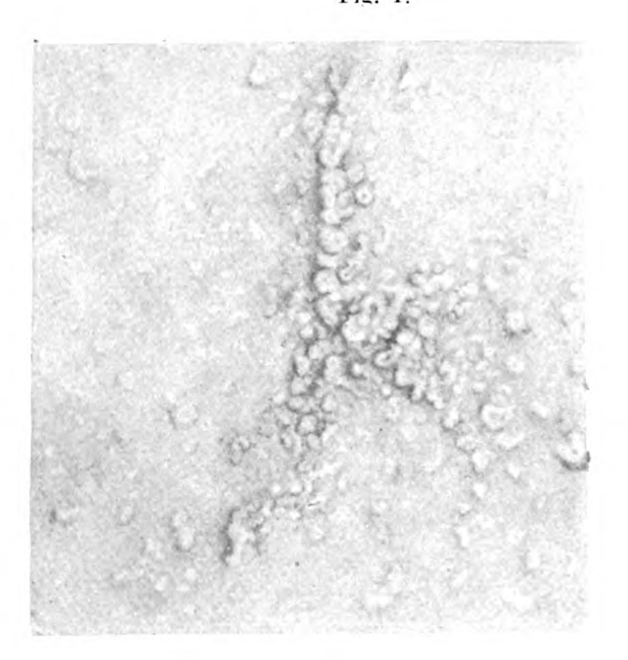


Fig. 2.

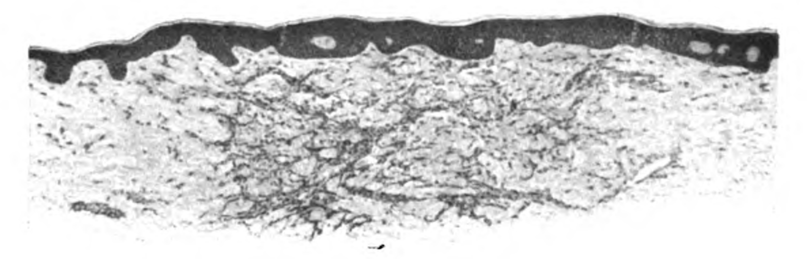
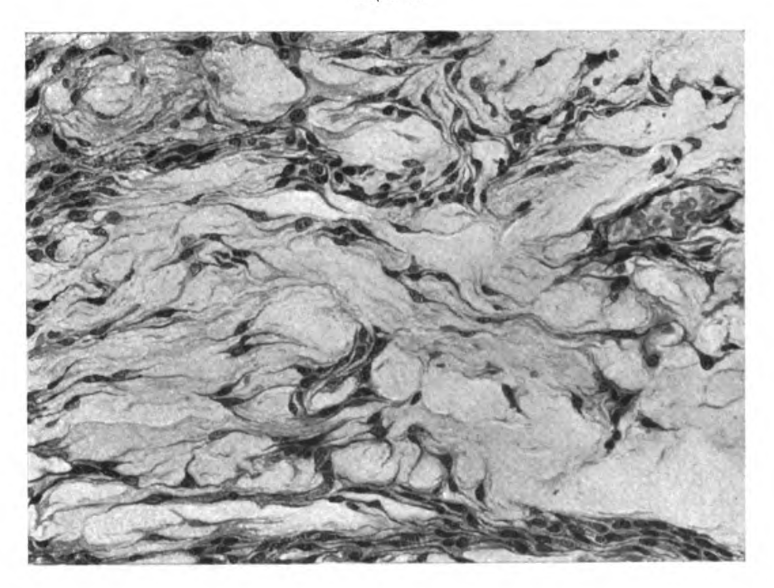
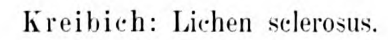


Fig. 3.





Kreibich: Lichen sclerosus.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.



Fig. 1.

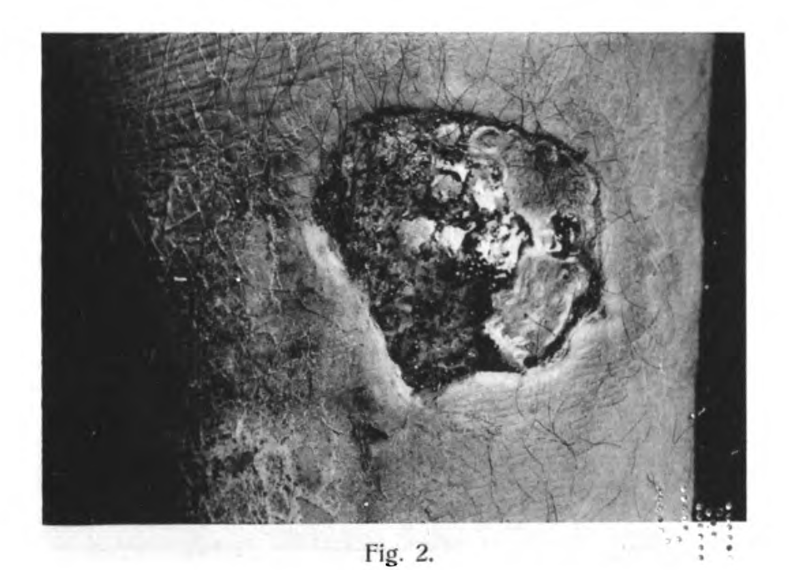


Fig. 2.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

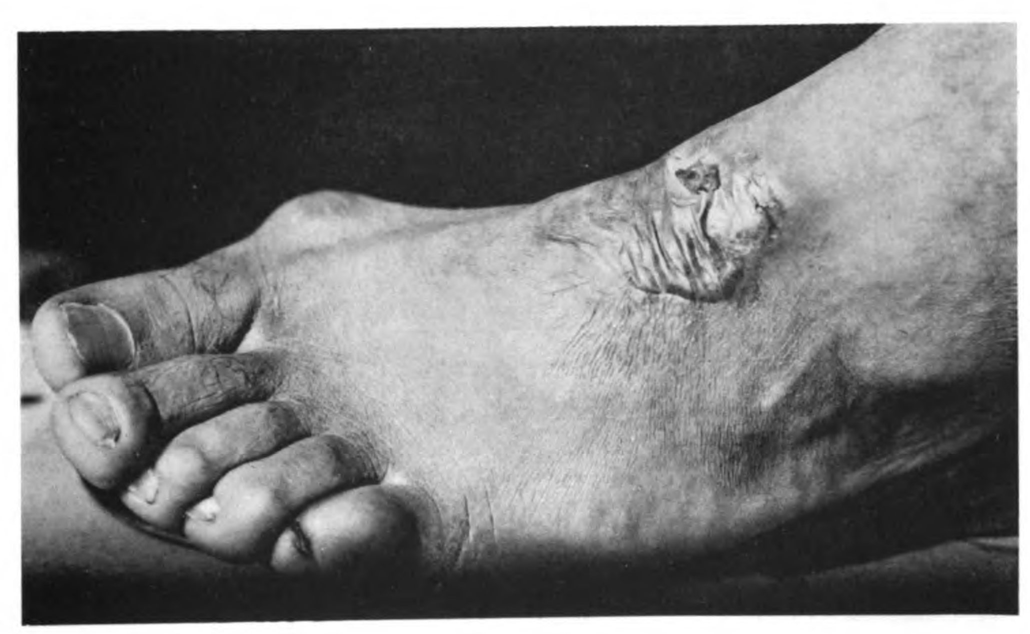
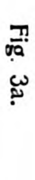



Fig. 3a.



Fig. 3b.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

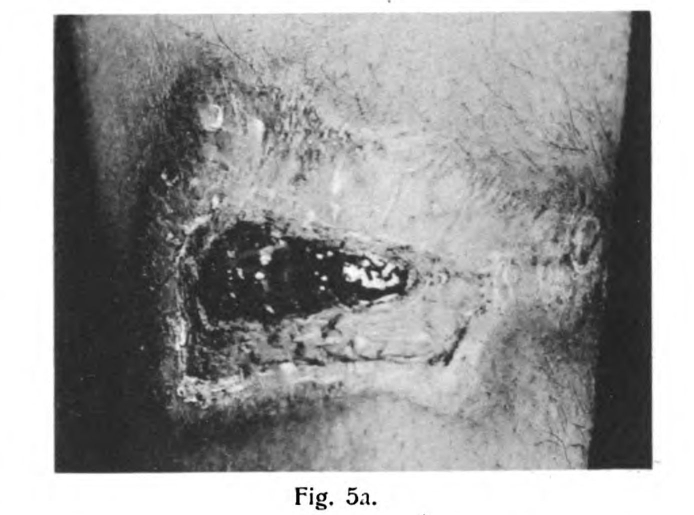


Fig. 5a.

Fig. 4a.



Fig. 5b.

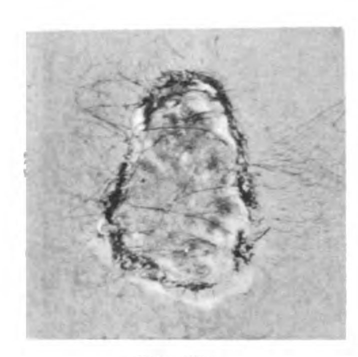


Fig. 4b.

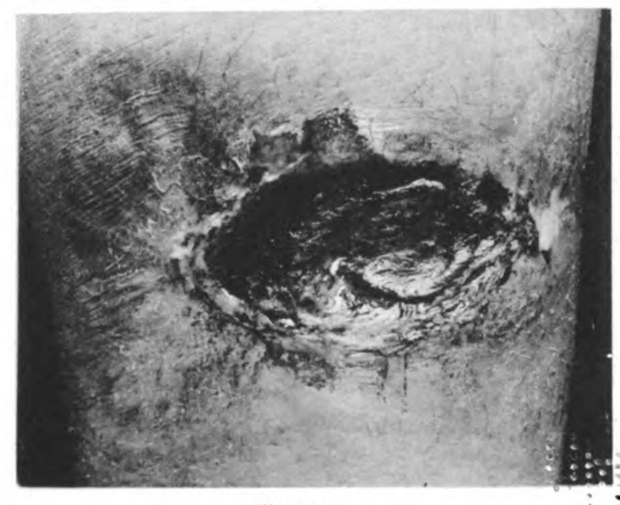


Fig. 5c.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.



Fig. 6a.



Fig. 6b.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

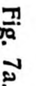
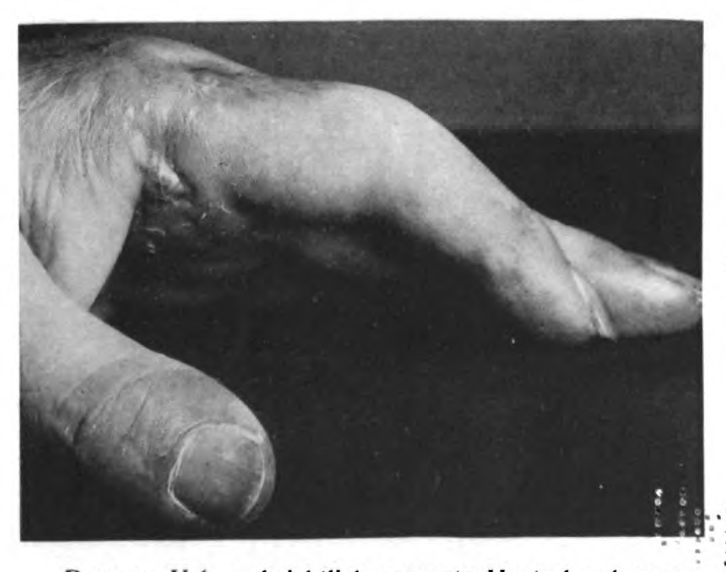


Fig. 7a.


Fig. 7b.


Fig. 7c.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf. Grottau u. Zittau.



Fig. 8.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.



Fig. 9

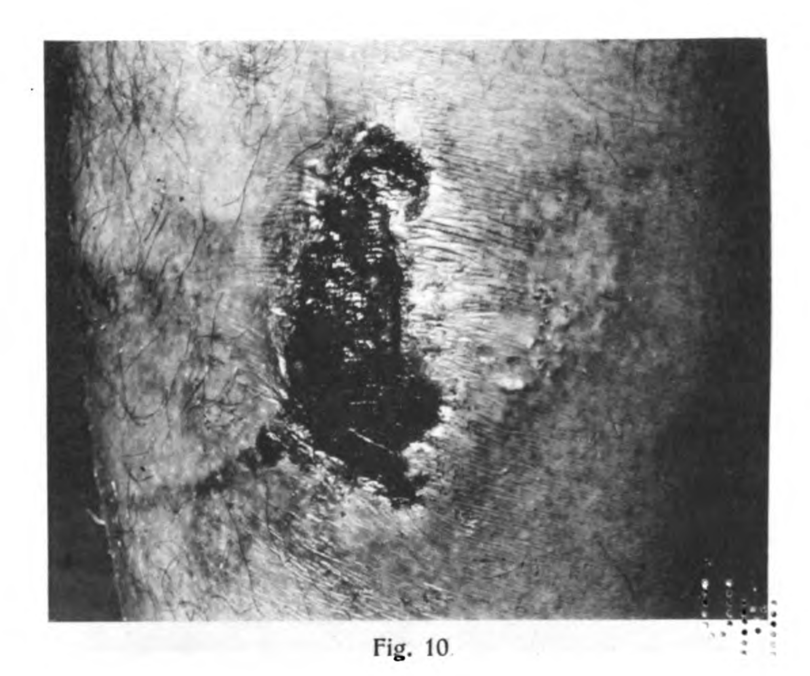


Fig. 10

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.



Fig. 11a



Fig 11b.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.



Fig. 12



Fig. 13

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.



Fig. 14.

Fig. 15.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.



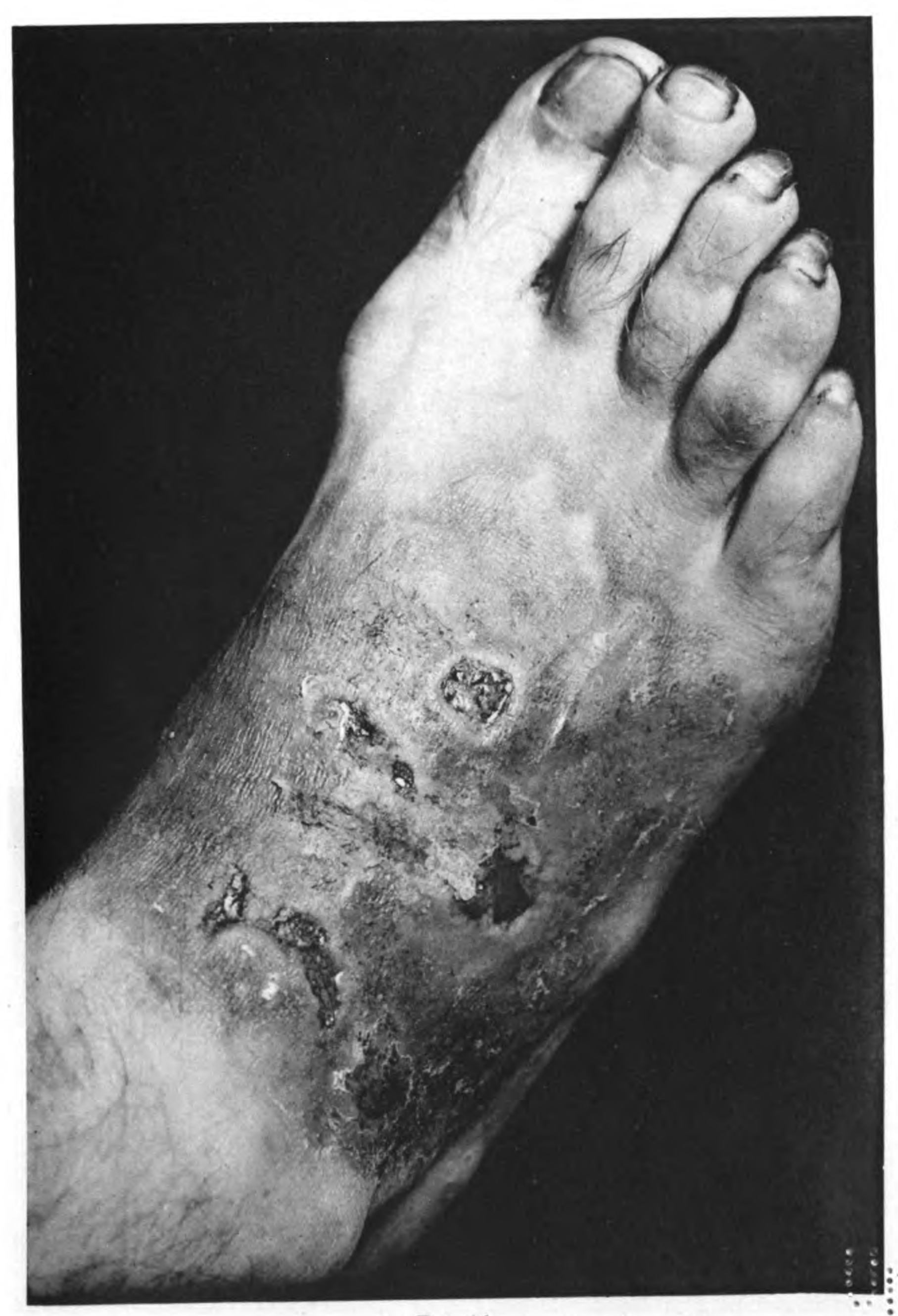


Fig. 16.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.



Fig. 17.

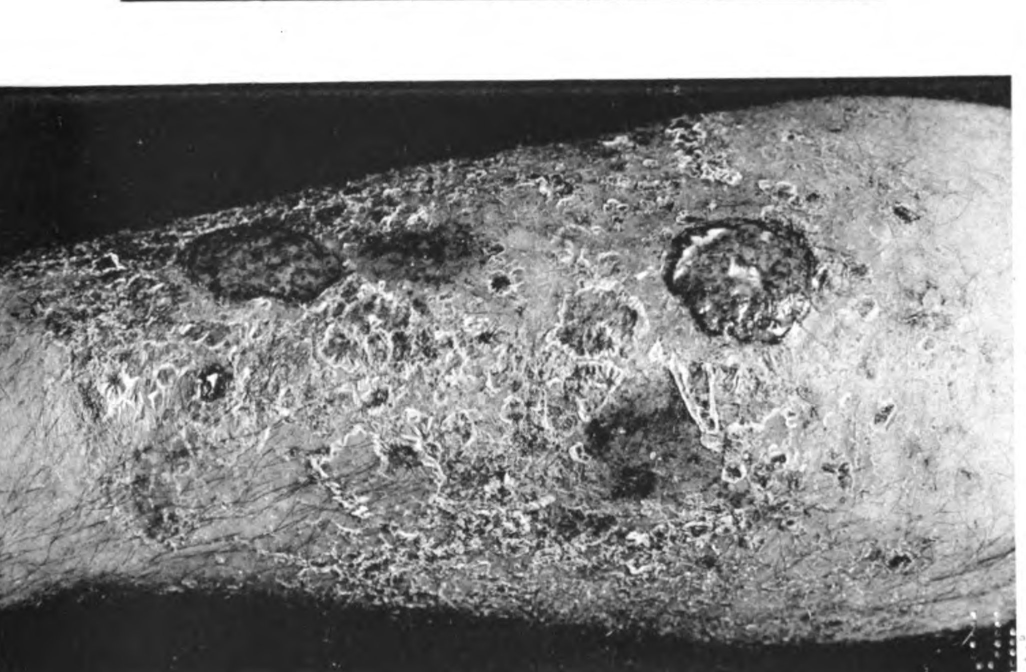


Fig. 18.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

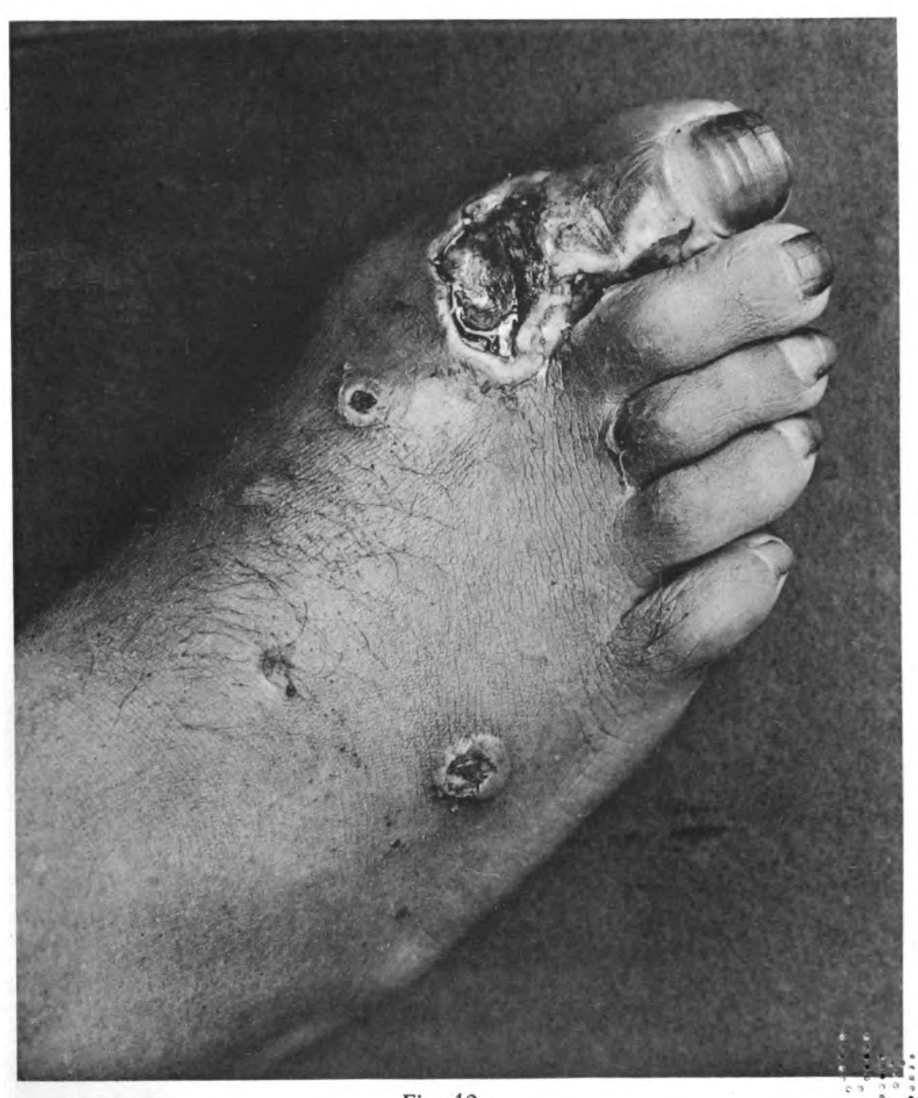


Fig. 19

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

Fig. 20.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.



Fig. 21.



Fig 22.



Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.



Fig. 23.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

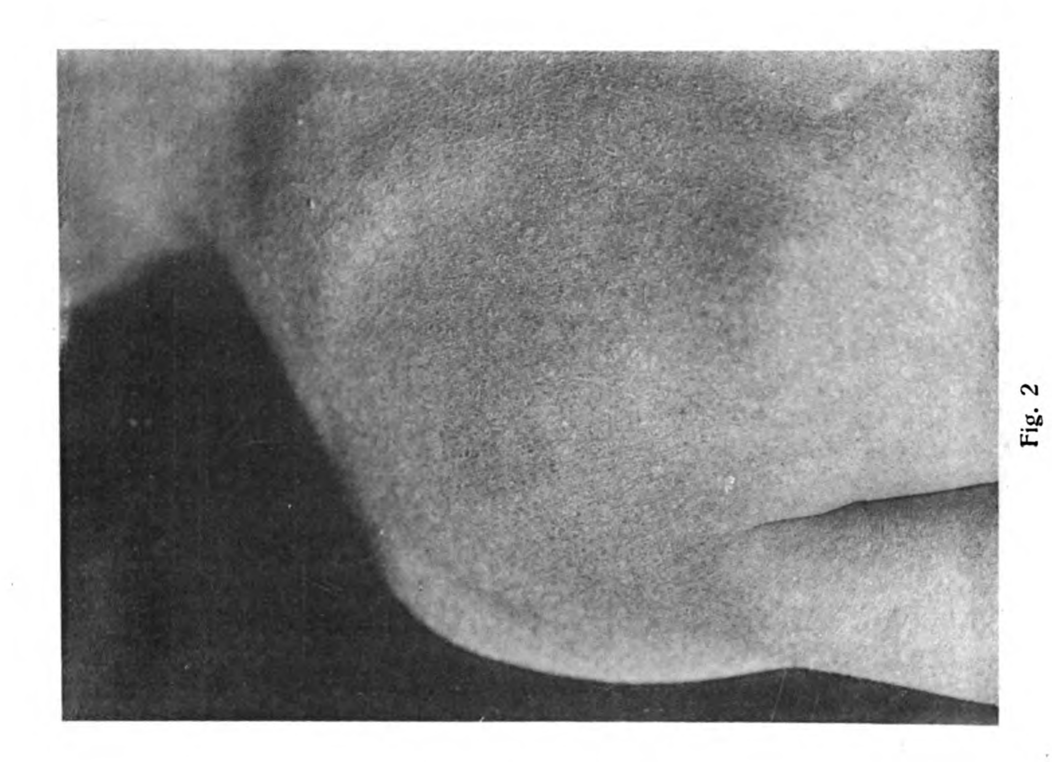
Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

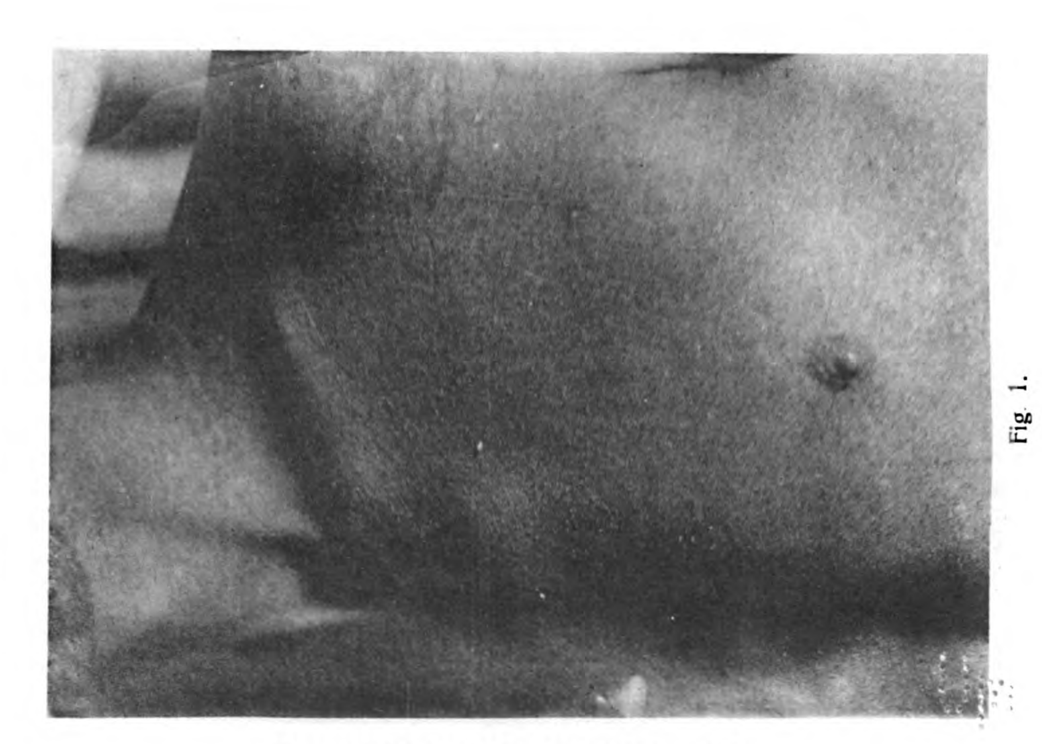


Fig. 24a. Fig. 24b.

Brauer: Ueber absichtlich erzeugte Hauterkrankungen.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.


Fig. 2


Fig. 1.

Krzysztalowicz: Pityriasis lichen. chron.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.



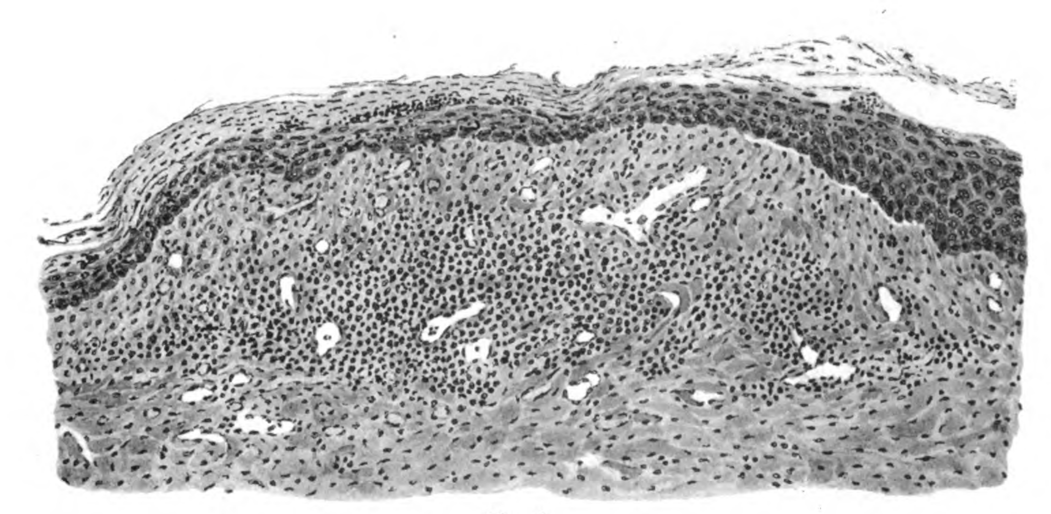


Fig. 3.

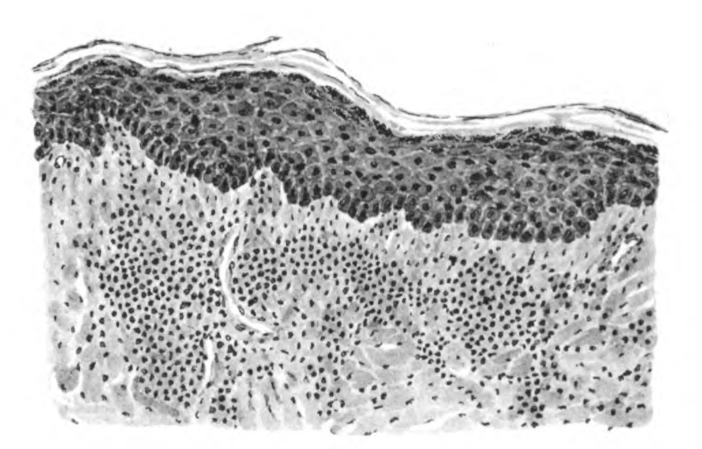


Fig. 4

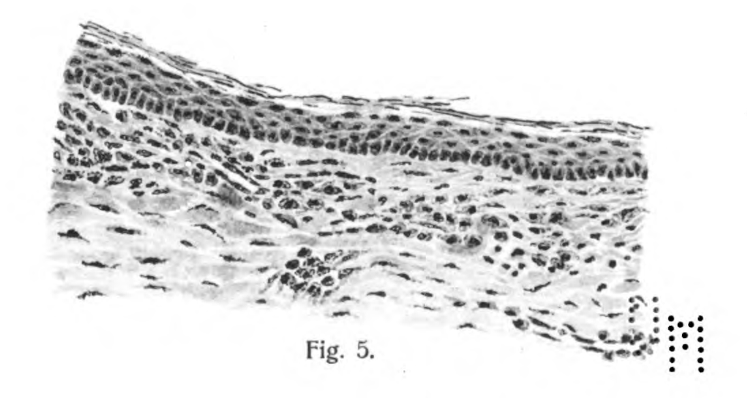


Fig. 5.

Krzysztalowicz: Pityriasis lichen. chron.

Verlag v. Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig. Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

Fig. 1.

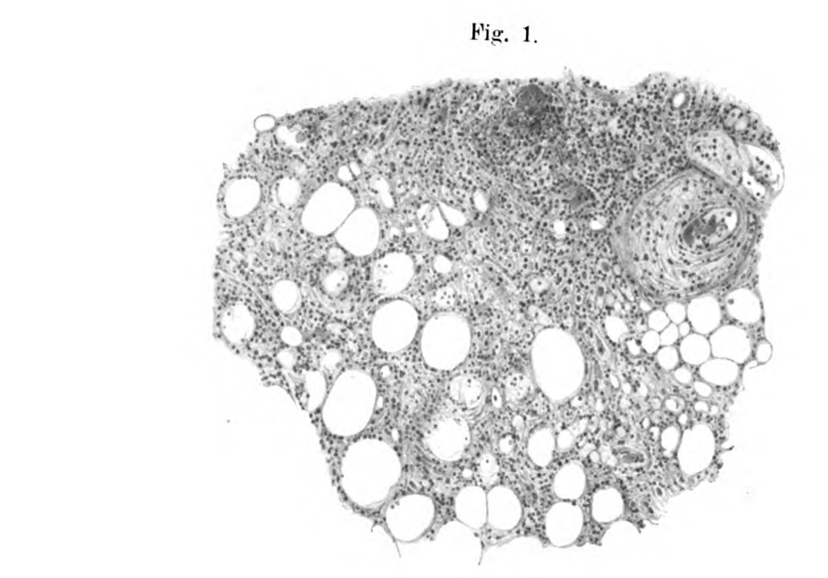
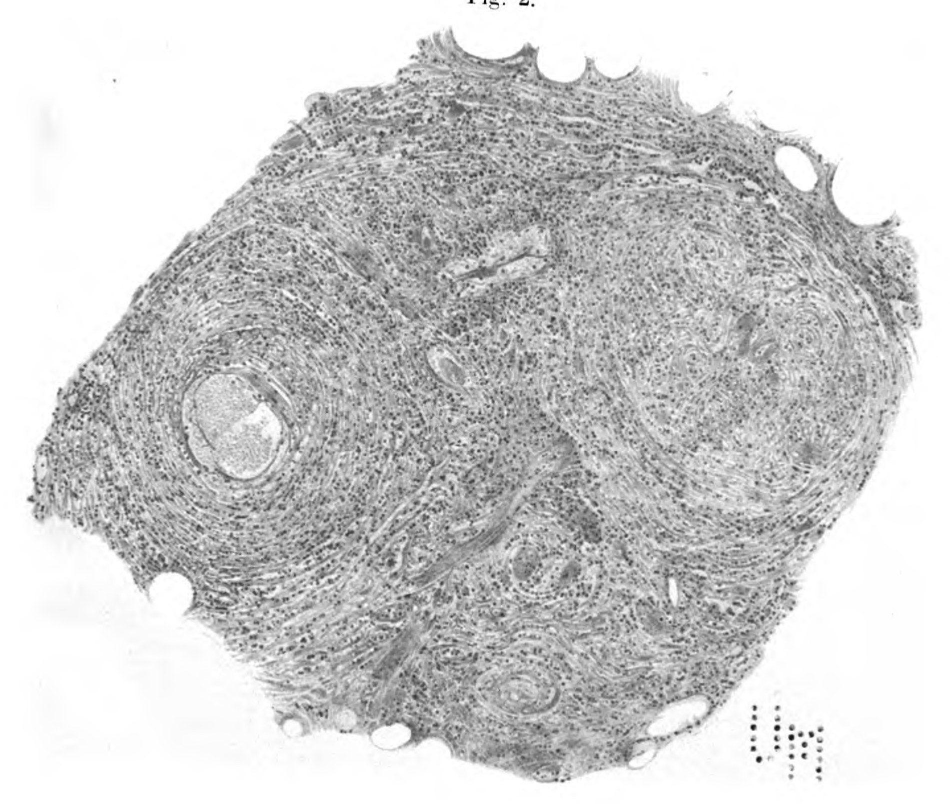


Fig. 2.



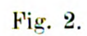
Kerl: Wassermannreaktion bei Tuberkulose.

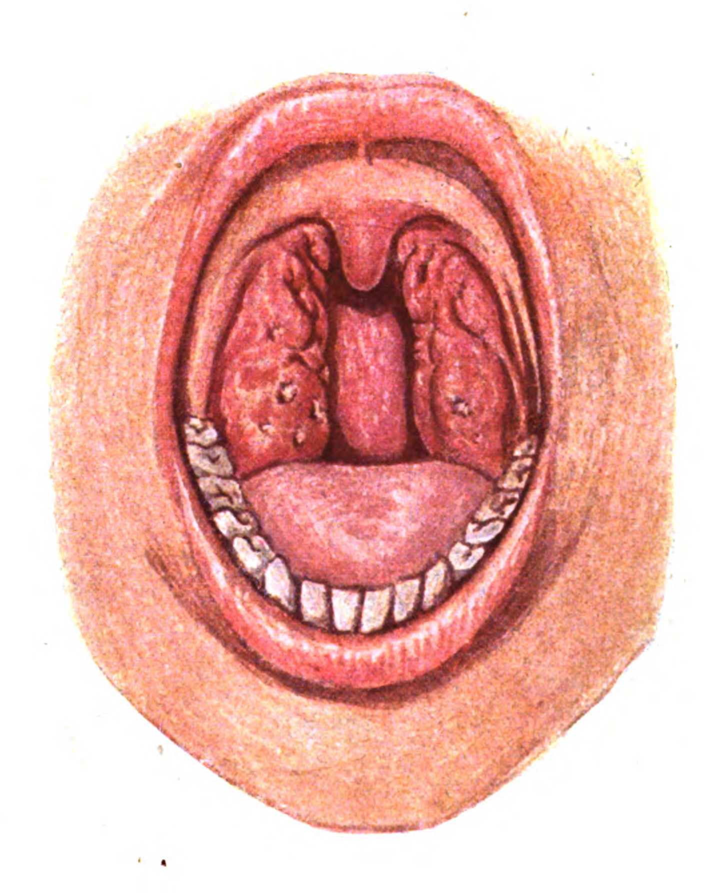
Druck von Friedrich Jasper, Wien.

Fig. 1.

Kyrle: Über chronische Diphtherie der Haut und Schleimhaut.

Druck von Friedrich Jasper,


Fig. 2.



Kyrle: Über chronische Diphtherie der Haut und Schleimhaut.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.



Fig. 3.

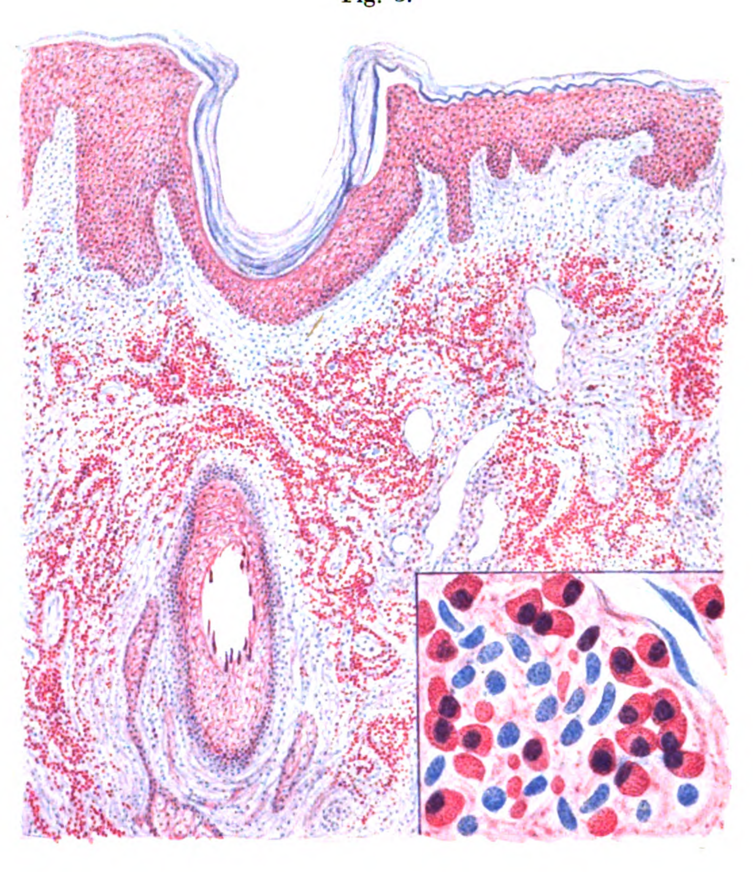
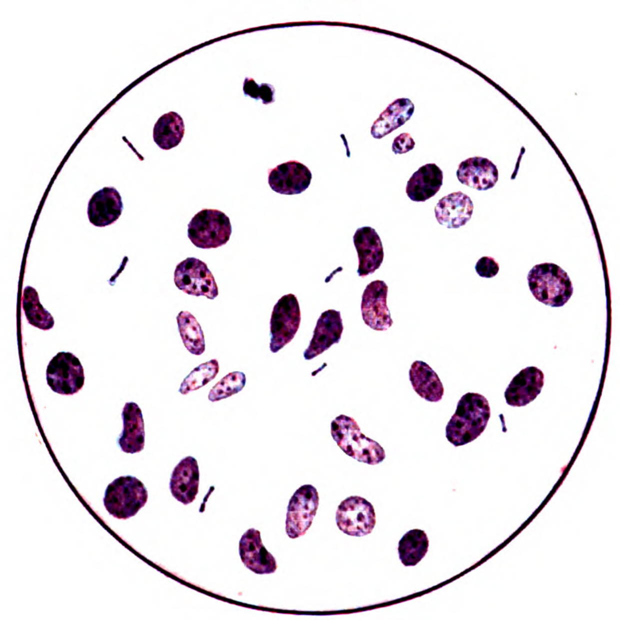


Fig. 4.



Kyrle: Über chronische Diphtherie der Haut und Schleimhaut.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

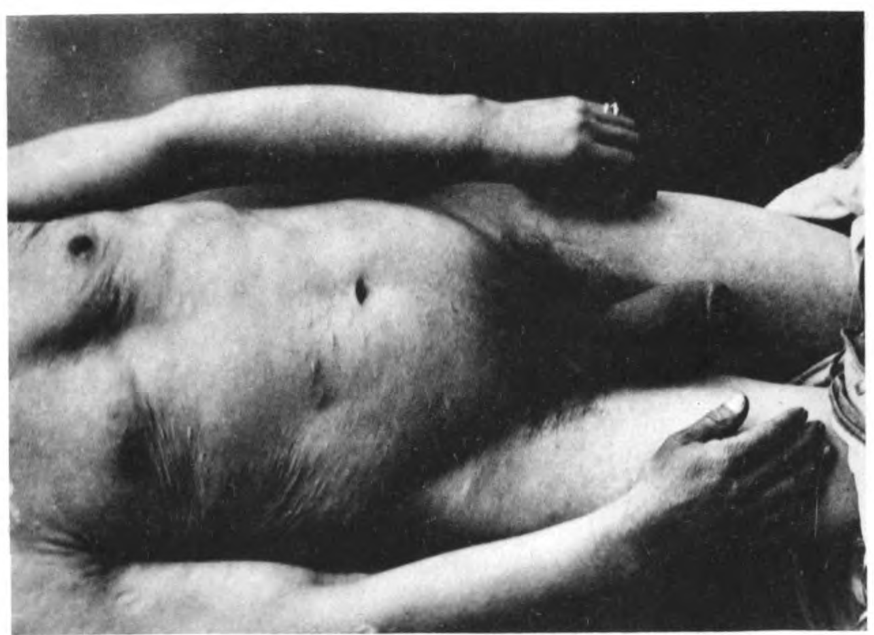



Fig. 2.

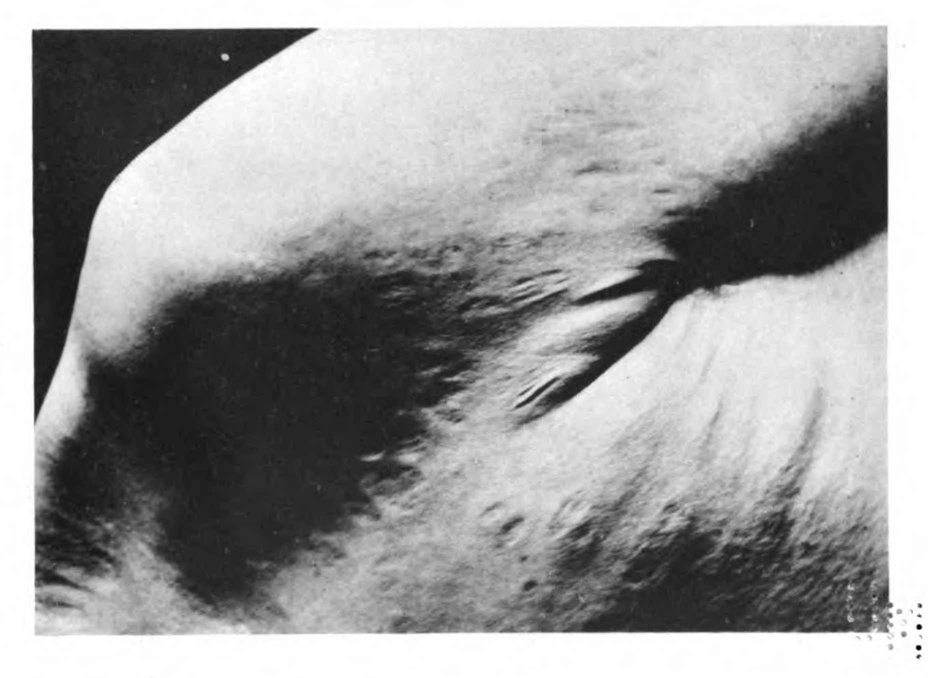


Fig. 1.

Ullmann: Syphilitische Stigmata.

Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

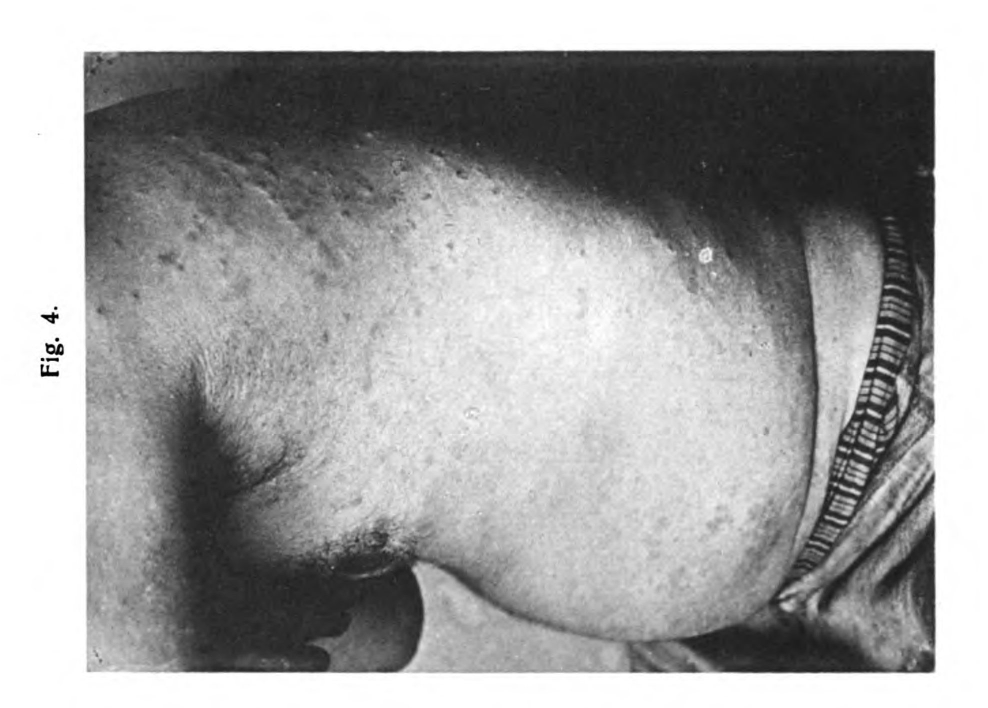


Fig. 4.



Fig. 3.

Ullmann: Syphilitische Stigmata.

Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.



Fig. 6.



Fig. 5.

Ullmann: Syphilitische Stigmata.

Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

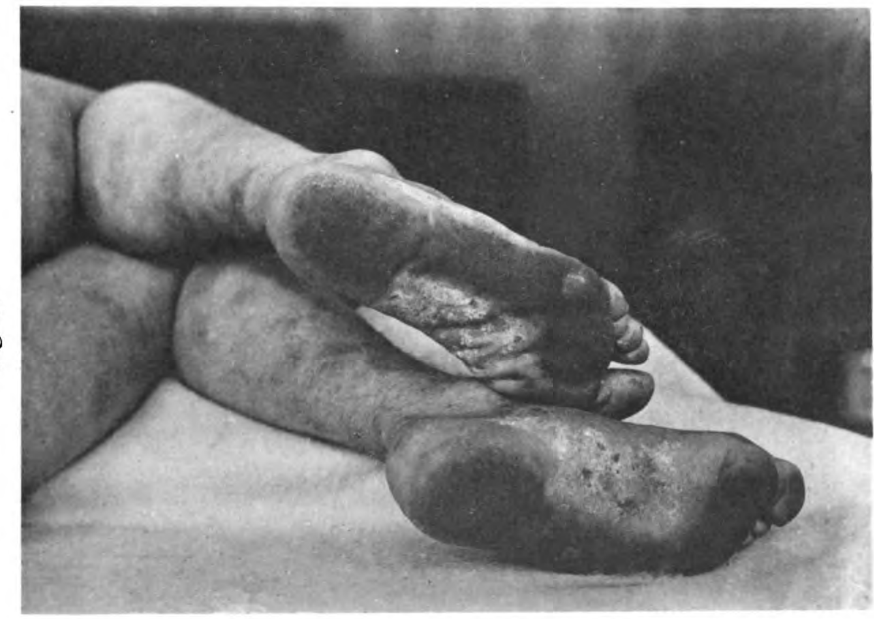



Fig. 8.

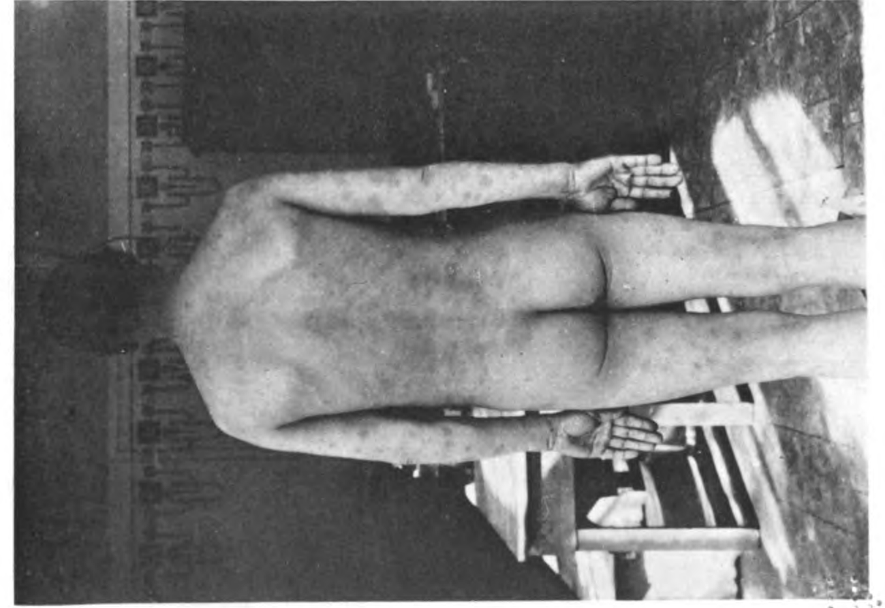


Fig. 7.

Ullmann: Syphilitische Stigmata.

Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

Fig. 10.

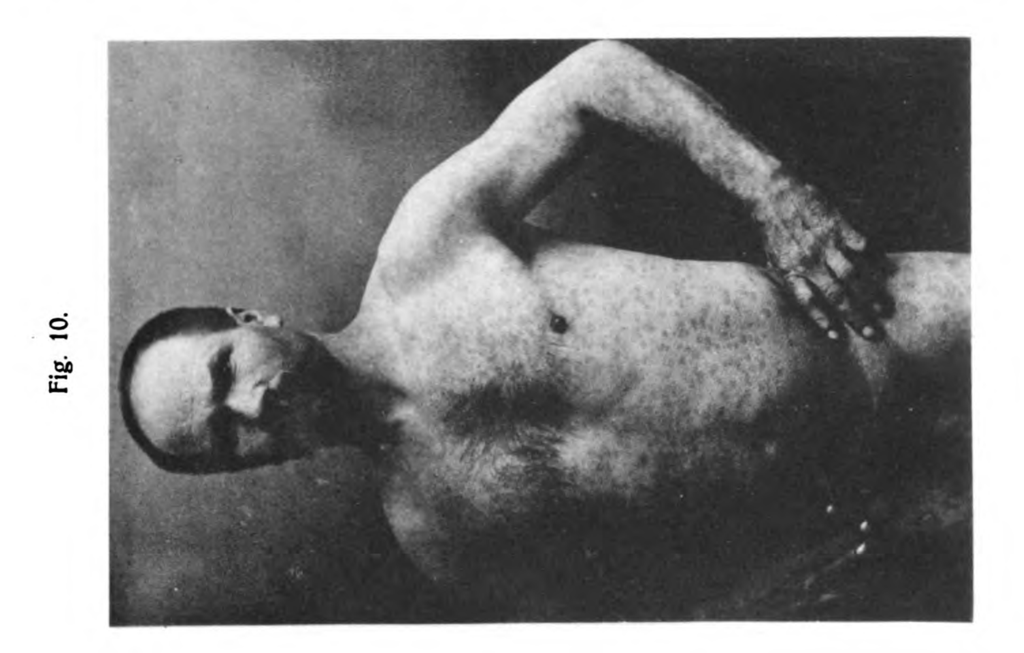
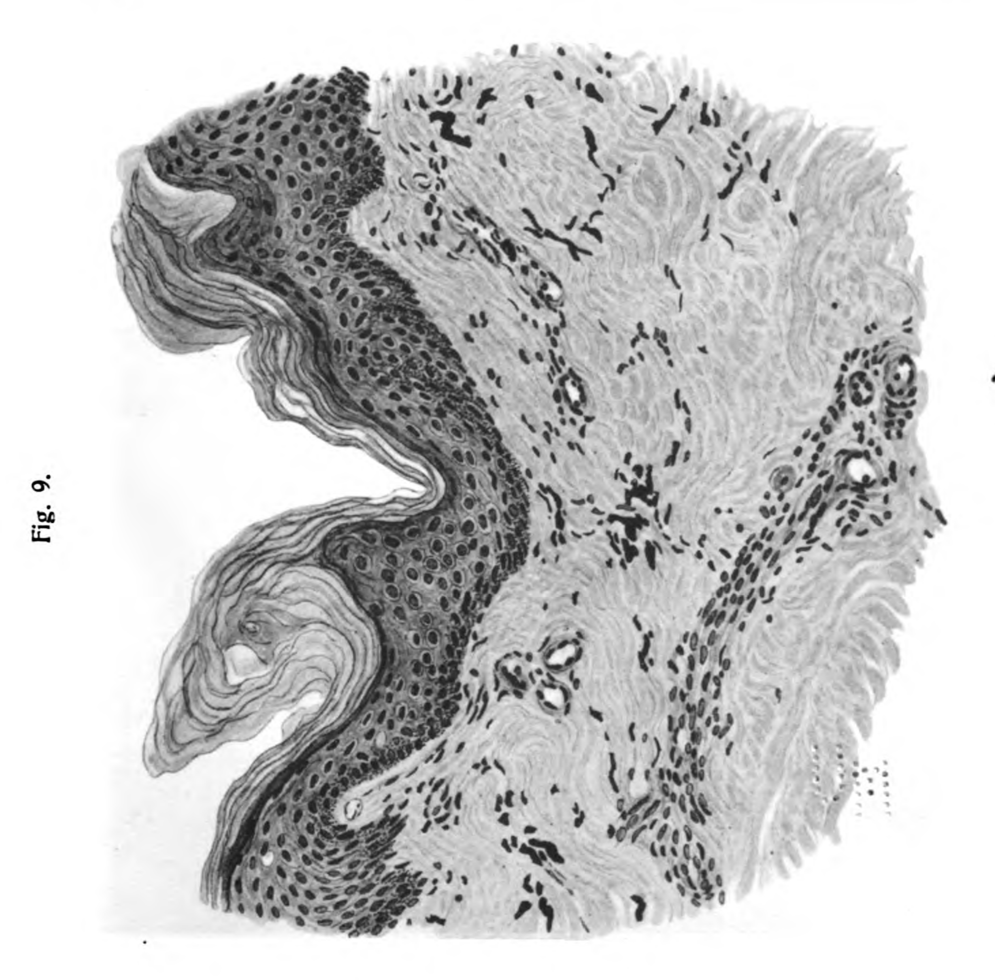


Fig. 9.



Ullmann: Syphilitische Stigmata.

Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.

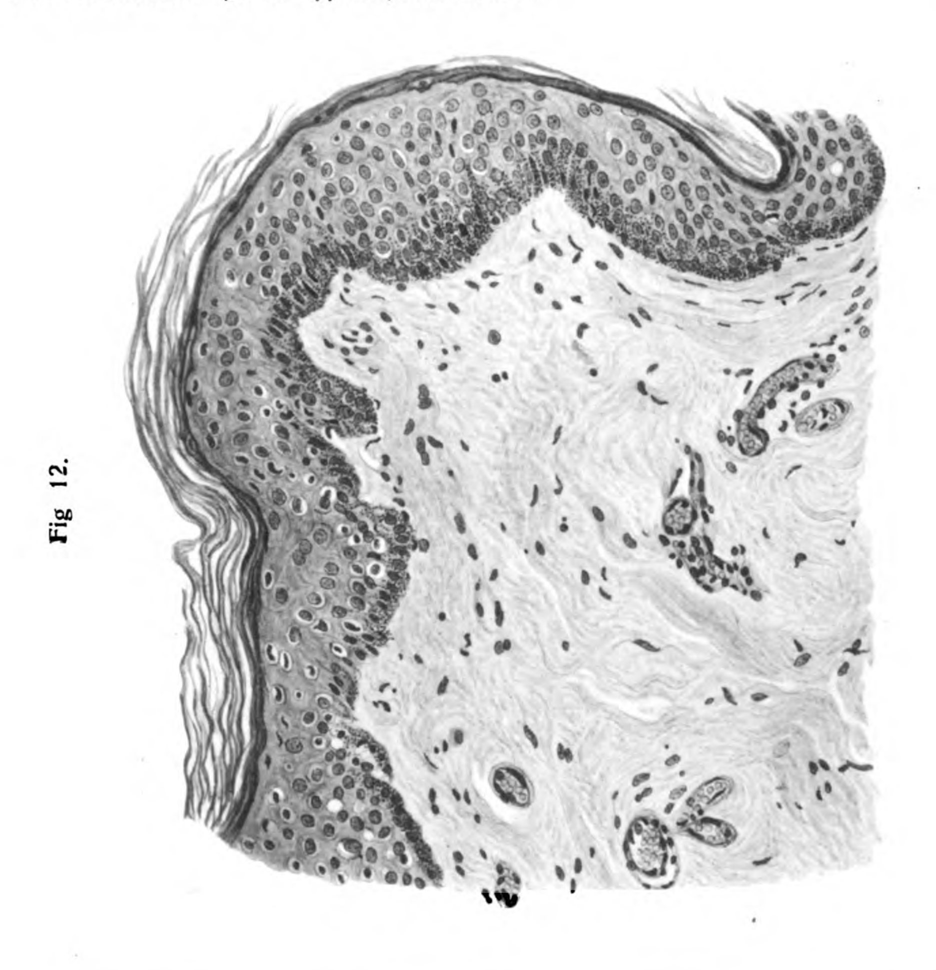


Fig 12.

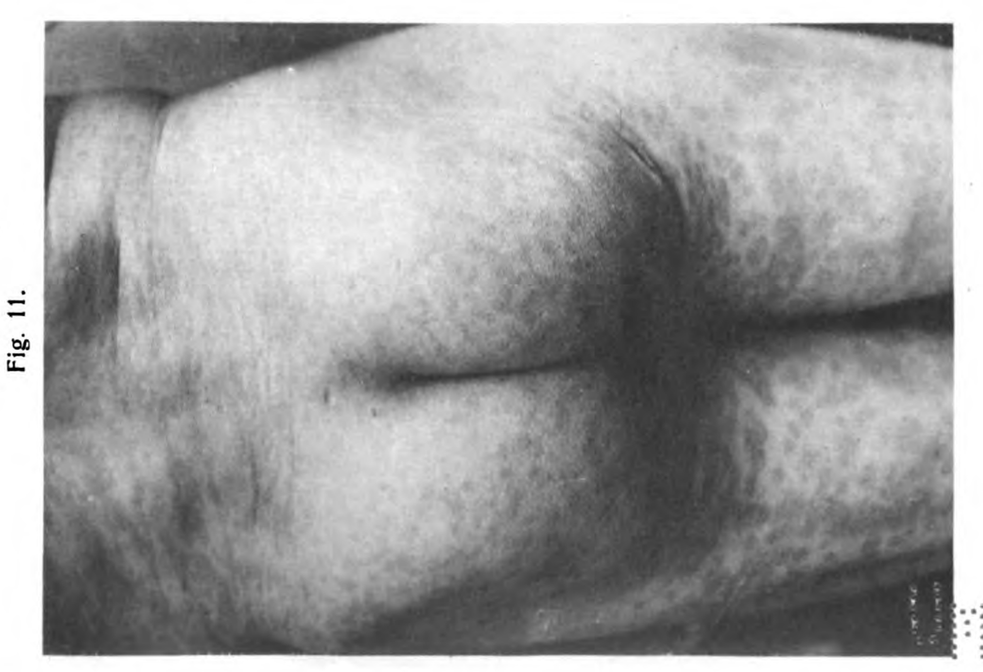


Fig. 11.

Ullmann: Syphilitische Stigmata.

Lichtdr. v. Joh. Beyer Nachf., Grottau u. Zittau.



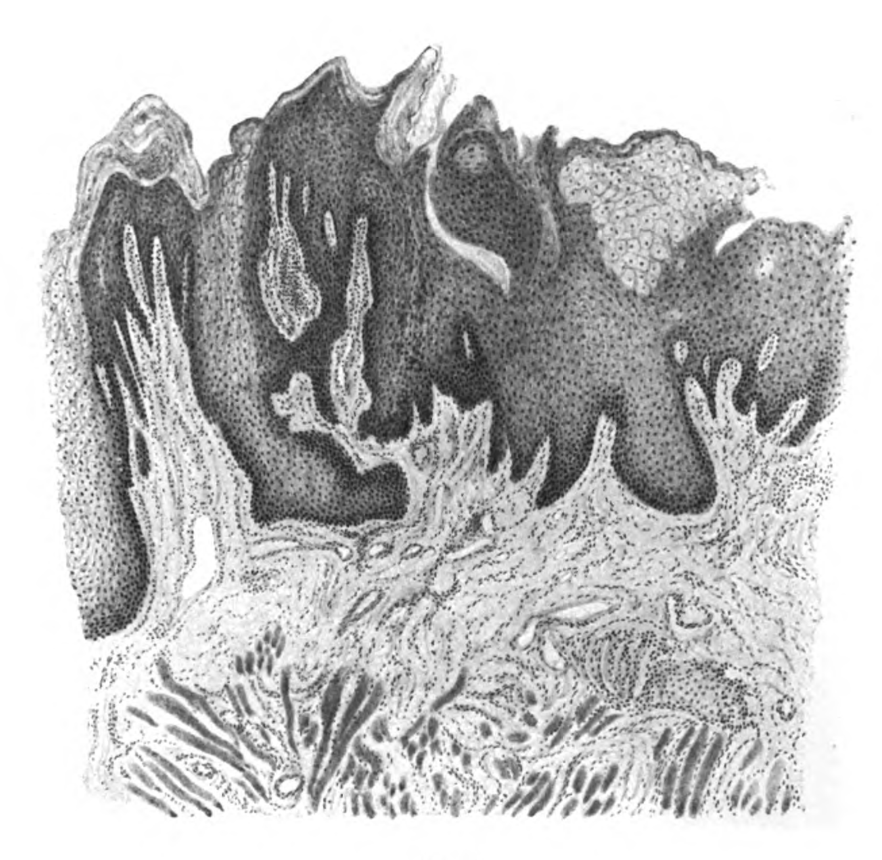
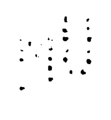


Fig. 1.

Reenstierna: Dariersche Dermatose.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.





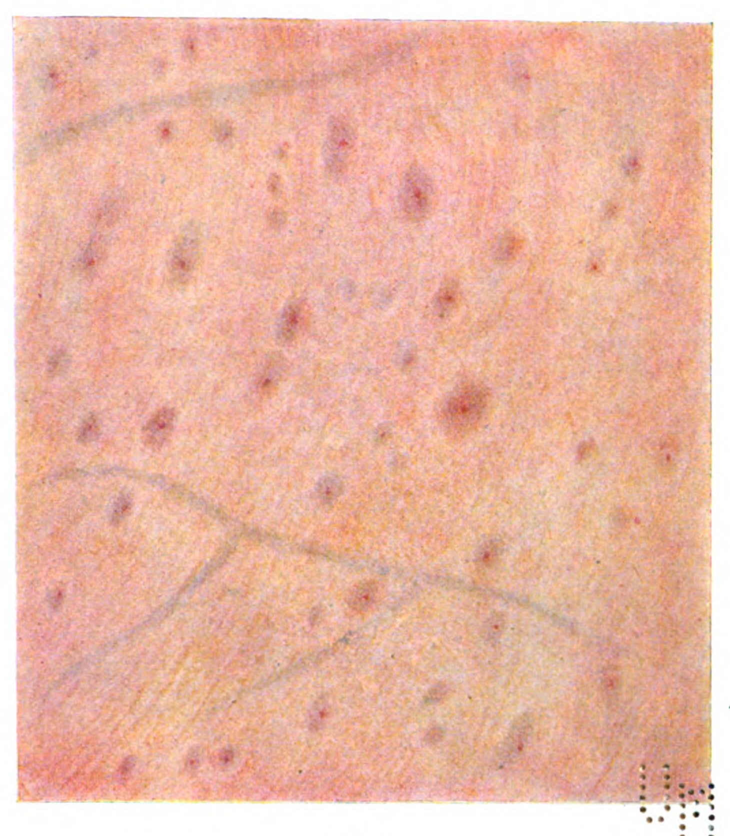


Fig. 1.

Koch: Exanthem bei Diabetes.

Druck von Friedrich Jasper, Wien.

Wilhelm Braumüller, Wien u. Leipzig.



A. Haase, k. u. k. Hofbuchdrucker, Prag.

Ausschließliche Inseraten- und Beilagen-Annahme durch das Annoncenbureau für Medicin Karl Lohner, Berlin S. W. II, Großbeerenstrasse 92.

